



Développement d'un système d'imagerie photoacoustique : Validation sur fantômes et application à l'athérosclérose

Maëva Vallet

► To cite this version:

Maëva Vallet. Développement d'un système d'imagerie photoacoustique : Validation sur fantômes et application à l'athérosclérose. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. INSA de Lyon, 2015. Français. NNT : 2015ISAL0086 . tel-01368286

HAL Id: tel-01368286

<https://theses.hal.science/tel-01368286>

Submitted on 19 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Numéro d'ordre : 2015ISAL0086

Année 2015

THÈSE
Présentée devant
L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUÉES DE LYON

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR

ÉCOLE DOCTORALE : MÉCANIQUE, ÉNERGÉTIQUE, GÉNIE CIVIL,
ACOUSTIQUE

Spécialité : Acoustique

Soutenue publiquement le 30 septembre 2015 par

Maëva VALLET

Développement d'un système
d'imagerie photoacoustique :
validation sur fantômes et application
à l'athérosclérose

Jury

Anabela DA SILVA
Walter BLONDEL
Marc LETHIECQ
Jean-Marc DINTEN
Jérôme BOUTET
François VARRAY
Didier VRAY

Chargée de recherche, Institut Fresnel, Marseille
Professeur, CRAN, Université de Lorraine, Nancy
Professeur, GREMAN, Université de Tours, Tours
Chef de laboratoire, LISA, CEA-LETI, Grenoble
Chef de projet, LISA, CEA-LETI, Grenoble
Maitre de conférences, CREATIS, UCBL, Lyon
Professeur, CREATIS, INSA, Lyon

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Invité
Co-directeur de thèse
Co-encadrant
Directeur de thèse



INSA Direction de la Recherche - Ecoles Doctorales – Quinquennal 2011-2015

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
CHIMIE	CHIMIE DE LYON http://www.edchimie-lyon.fr Sec : Renée EL MELHEM Bat Blaise Pascal 3 ^e etage 04 72 43 80 46 Insa : R. GOURDON secretariat@edchimie-lyon.fr	M. Jean Marc LANCELIN Université de Lyon – Collège Doctoral Bât ESCPE 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72.43 13 95 directeur@edchimie-lyon.fr
E.E.A.	ELECTRONIQUE, ELECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE http://edeea.ec-lyon.fr Sec : M.C. HAVGOUDOUKIAN Ecole-doctorale.eea@ec-lyon.fr	M. Gérard SCORLETTI Ecole Centrale de Lyon 36 avenue Guy de Collongue 69134 ECULLY Tél : 04.72.18 60.97 Fax : 04 78 43 37 17 Gerard.scorletti@ec-lyon.fr
E2M2	EVOLUTION, ECOSYSTEME, MICROBIOLOGIE, MODELISATION http://e2m2.universite-lyon.fr Sec : Safia AIT CHALAL Bat Atrium- UCB Lyon 1 04.72.44.83.62 Insa : S. REVERCHON Safia.ait-chalal@univ-lyon1.fr	M. Fabrice CORDEY Laboratoire de Géologie de Lyon Université Claude Bernard Lyon 1 Bât Géode – Bureau 225 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72.44.83.74 Sylvie.reverchon-pescheux@insa-lyon.fr fabrice.cordey@univ-lyon1.fr
EDISS	INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE http://www.ediss-lyon.fr Sec : Safia AIT CHALAL Bat Atrium – UCB Lyon 1 04 72 44 83 62 Insa : Safia.ait-chalal@univ-lyon1.fr	Mme Emmanuelle CANET-SOULAS INSERM U1060, CarMeN lab, Univ. Lyon 1 Bâtiment IMBL 11 avenue Jean Capelle INSA de Lyon 696621 Villeurbanne Tél : 04.72.11.90.13 Emmanuelle.canet@univ-lyon1.fr
INFOMATHS	INFORMATIQUE ET MATHEMATIQUES http://infomaths.univ-lyon1.fr Sec : Renée EL MELHEM Bat Blaise Pascal 3 ^e etage infomaths@univ-lyon1.fr	Mme Sylvie CALABRETTO LIRIS – INSA de Lyon Bat Blaise Pascal 7 avenue Jean Capelle 69622 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72. 43. 80. 46 Fax 04 72 43 16 87 Sylvie.calabretto@insa-lyon.fr
Matériaux	MATERIAUX DE LYON http://ed34.universite-lyon.fr Sec : M. LABOUNE PM : 71.70 –Fax : 87.12 Bat. Direction 1 ^{er} et. Ed.materiaux@insa-lyon.fr	M. Jean-Yves BUFFIERE INSA de Lyon MATEIS Bâtiment Saint Exupéry 7 avenue Jean Capelle 69621 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72.43 71.70 Fax 04 72 43 85 28 Ed.materiaux@insa-lyon.fr
MEGA	MECANIQUE, ENERGETIQUE, GENIE CIVIL, ACOUSTIQUE http://mega.universite-lyon.fr Sec : M. LABOUNE PM : 71.70 –Fax : 87.12 Bat. Direction 1 ^{er} et. mega@insa-lyon.fr	M. Philippe BOISSE INSA de Lyon Laboratoire LAMCOS Bâtiment Jacquard 25 bis avenue Jean Capelle 69621 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72 .43.71.70 Fax : 04 72 43 72 37 Philippe.boisse@insa-lyon.fr
ScSo	ScSo* http://recherche.univ-lyon2.fr/scso/ Sec : Viviane POLSINELLI Brigitte DUBOIS Insa : J.Y. TOUSSAINT viviane.polsinelli@univ-lyon2.fr	Mme Isabelle VON BUELTZINGLOEWEN Université Lyon 2 86 rue Pasteur 69365 LYON Cedex 07 Tél : 04.78.77.23.86 Fax : 04.37.28.04.48 isavonb@dbmail.com

*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie

Remerciements

Je souhaite tout d'abord exprimer ma reconnaissance à Isabelle Magnin pour m'avoir accueillie au laboratoire CREATIS, et aux Labex PRIMES et CELYA pour le financement de ces travaux. Je remercie bien évidemment mes encadrants de thèse Didier Vray et Jérôme Boutet pour m'avoir suivie pendant ces trois années avec beaucoup de patience et François Varray pour avoir rejoint l'équipe photoacoustique et pour m'avoir épargné de longues heures de lutte avec Matlab! Je tiens ensuite à remercier Anabela da Silva et Walter Blondel pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs de mon mémoire, et pour les judicieux conseils prodigués. J'adresse de chaleureux remerciements aux autres membres du jury, Marc Lethiecq et Jean-Marc Dinten, qui a été de précieux conseil tout au long de cette thèse.

Je remercie les anciens doctorants pour leur accueil à CREATIS lorsque nous étions encore jeunes et innocents et les longues pauses café du début de thèse :) (et les compétitions de mots croisés et de sudoku!) : Thomas (et les soirées jeux), Emilie (ma voisine du 6e) , Christopher (et ses spams bi-hebdomadaires), Rémy (malgré tes pronostiques j'ai fini bien avant mouhahaha), Xavier (il est fou Shengfu!), mais aussi Lisa, et tout plein d'autres.

Un clin d'œil à Seb, mon co-bureau depuis le premier jour, et avec qui j'ai partagé pendant 3 ans un placard aménagé (Narnia!), et presque ma date de soutenance;) Merci à Oana pour avoir été solidaire de mes derniers craquages, et Estelle quand on la voyait :) Et un grand merci à la dream team IUS pour des conférences inoubliables!

Je remercie ma colocataire Laurie pour son soutien moral au quotidien même si elle a su fuir stratégiquement juste avant la fin! Un grand merci à Simon qui a subi mes névroses, mes crises de panique mais aussi mes moments d'euphorie lorsqu'une manip' marchait enfin.

Enfin, je remercie évidemment mes parents qui m'ont amenée jusque-là, qui m'ont soutenue tout au long de ces travaux et qui ont vécu par procuration six années consécutives de thèse (heureusement je suis la cadette!). Merci également à ma grande sœur qui a ouvert la voie et m'a conseillée dans les moments de doute.

Résumé

L'imagerie photoacoustique est une nouvelle modalité couplant imagerie optique et échographie. Non invasive, elle permet d'imager des absorbeurs optiques à quelques centimètres de profondeur et avec la résolution de l'échographie. La réception des signaux photoacoustiques se faisant à l'aide d'un échographe clinique, cette modalité hybride vient compléter idéalement l'imagerie ultrasonore en apportant des informations fonctionnelles aux informations structurelles de l'échographie. Ces atouts en font une technique d'imagerie très prometteuse pour la clinique, notamment comme outil de diagnostic précoce.

Ce travail de thèse a pour objectif principal la mise en place des outils nécessaires au développement de cette thématique de recherche d'un point de vue expérimental, à des fins cliniques. En particulier, l'apport de l'imagerie photoacoustique pour le diagnostic de plaques d'athérome vulnérables est investigué sur fantômes, grâce à un protocole original.

Pour cela un système d'imagerie photoacoustique a été développé et caractérisé à l'aide de fantômes bimodalités élaborés spécifiquement pour les différentes études présentées. Gardant à l'esprit le transfert de cette technique en clinique, un échographe clinique de recherche est utilisé et différentes spécificités du banc nécessaires à l'imagerie *in vivo* et au diagnostic médical ont été investiguées. Cela implique une amélioration des performances de détection du signal photoacoustique, notamment en termes de sensibilité et de contraste. Pour cela, une nouvelle technologie de sondes ultrasonores est évaluée en la comparant aux sondes actuellement utilisées. De plus, une excitation multispectrale permet l'identification de différents éléments présents dans les tissus. L'aspect temps-réel de l'échographie fait de cette modalité une des plus utilisées pour le diagnostic clinique. Par conséquent, une imagerie photoacoustique voire bimodale en temps réel présente un réel atout pour son transfert clinique. Cette possibilité est investiguée sur le système mis en place au cours de la thèse grâce à un échographe de recherche et une étude sur fantômes.

Enfin, une autre contribution de ce travail concerne l'apport de l'imagerie photoacoustique à la caractérisation de la vulnérabilité de la plaque d'athérome. Cette indication de vulnérabilité est obtenue en déterminant la composition de la plaque, en particulier en termes de lipides. L'imagerie photoacoustique, couplée à l'échographie, peut permettre cette identification. Pour étudier cette possibilité, nous nous sommes intéressés à l'artère carotide pour son accessibilité et la place qu'elle occupe dans le diagnostic de la plaque d'athérome en échographie et échographie Doppler. Un protocole original a été élaboré afin d'apporter l'excitation optique au plus près de la carotide. La faisabilité de cette approche est investiguée sur un fantôme conçu spécifiquement pour cette étude et les résultats préliminaires sont présentés.

Abstract

Photoacoustic (PA) imaging is a new imaging modality coupling ultrasound and optical imaging. This non-invasive technique achieves a penetration depth up to several centimeters with optical contrast and ultrasound resolution. Moreover, since PA signals are detected with a US scanner, PA imaging ideally complete US imaging, adding functional information to the structural ones brought by echography. Therefore PA imaging looks very promising, specifically as a clinical early diagnosis tool.

The main objective of this thesis is to set up the required tools to develop the experimental investigation for this research topic and, in particular, to apply it to the diagnosis of vulnerable atheroma plaques.

A PA imaging system has been set up and characterized using specifically designed bimodal phantoms. Additional studies have been made to evaluate the suitability of this imaging platform for clinical imaging. For example, *in vivo* imaging requires better signal detection in terms of contrast and sensitivity, achieved thanks to a new probe technology, and the identification of tissue composition using a multispectral optical excitation. Finally, PA and even PAUS real time imaging is a real asset for medical diagnosis that has been investigated.

Another contribution of this work is the use of PA imaging to characterized atheroma plaques vulnerability with the detection of lipids inside these plaques. PA imaging, coupled to echography, can address this need. To study this possibility, the carotid artery has been considered and a new protocol has been elaborated to bring the optical excitation very close to this artery. A feasibility study has been realized on a specific phantom and the preliminary results are presented.

Table des matières

Résumé	vii
Abstract	viii
Sommaire	xii
Liste des symboles	xiii
Introduction	1
1 L'imagerie photoacoustique	5
1.1 Interactions de la lumière avec les tissus biologiques	5
1.1.1 L'absorption	6
1.1.2 La diffusion	8
1.2 L'imagerie PA	10
1.2.1 Principe physique	10
1.2.2 Génération du signal	11
1.2.3 Caractéristiques du signal	13
1.3 L'imagerie échographique	14
1.3.1 L'onde ultrasonore	14
1.3.2 Propagation	15
1.3.3 Transmission et réception des ondes ultrasonores	18
1.3.4 Avantages et limitations de l'imagerie échographique	23
1.4 Conclusion	23
2 Développement d'un système expérimental d'imagerie photoacoustique	25
2.1 Les systèmes d'imagerie PA	25
2.2 Description générale du système expérimental développé dans le cadre de la thèse	26
2.3 Excitation optique	27
2.3.1 Source laser	28
2.3.2 Exposition Maximale Permise	29
2.3.3 Aspect sécurité	30

2.4	Réception acoustique	31
2.4.1	Système SonixMDP	31
2.4.2	Système ULA-OP	33
2.5	Formation des images	34
2.5.1	Méthodes de reconstruction ou formation de voies	34
2.5.2	Affichage	36
2.5.3	Post-traitement	36
2.6	Conclusion	37
3	Conception de fantômes calibrés pour l'imagerie photoacoustique	41
3.1	Paramètres	42
3.2	Matériaux	42
3.2.1	Conception des fantômes	42
3.2.2	Compléments	43
3.3	Absorbeurs optiques	43
3.3.1	Inclusions teintées	44
3.3.2	Colorants	44
3.4	Caractérisation des fantômes	45
3.4.1	Détermination de la vitesse de propagation des US	45
3.4.2	Absorption et diffusion optiques	49
3.5	Conclusion	51
4	Validation du système expérimental	55
4.1	Fantômes de référence	55
4.2	Résolution spatiale	56
4.3	Contraste	57
4.4	Linéarité de la réponse PA avec l'énergie et l'absorption optique	60
4.5	Stabilité	61
4.6	Limite de sensibilité	62
4.6.1	Seuil de détection du système échographique	62
4.6.2	Absorption minimale perçue	64
4.7	Profondeur d'investigation	65
4.8	Influence de la direction d'excitation	66
4.9	Bilan	67
5	Evolutions du système en vue d'une utilisation clinique	69
5.1	Amélioration de l'acquisition des signaux PA grâce à la technologie CMUT	69
5.1.1	Intérêt de l'étude	69
5.1.2	Sondes utilisées	70
5.1.3	Déroulement de l'étude	71
5.1.4	Résultats	72

5.1.5	Discussion	74
5.2	Identification et séparation de milieux grâce à une illumination multispectrale	74
5.2.1	Intérêt de l'étude	74
5.2.2	Etude de faisabilité	78
5.2.3	Discussion	81
5.3	Imagerie PAUS temps-réel	82
5.3.1	Contexte	82
5.3.2	Acquisitions	83
5.3.3	Résultats	83
5.3.4	Discussion	84
5.4	Bilan général	84
6	Diagnostic de l'athérosclérose : apport de l'imagerie PA	89
6.1	Les artères	90
6.2	Pathophysiologie de l'athérosclérose	91
6.2.1	Développement de la plaque d'athérome	91
6.2.2	Plaques vulnérables	93
6.3	L'artère carotide	94
6.3.1	Morphologie de l'artère carotide	95
6.3.2	Carotide et athérosclérose	95
6.4	Imagerie de la plaque d'athérome	96
6.4.1	Imagerie clinique	96
6.4.2	Imagerie PA	97
6.4.3	Bilan	100
7	Application à la détection de plaques d'athérome vulnérables : étude de faisabilité	101
7.1	Approche visée	101
7.2	Conception d'un fantôme adapté à l'étude	103
7.2.1	Considérations anatomiques	103
7.2.2	Réalisation d'un moule	105
7.2.3	Composition du fantôme	106
7.3	Expériences sur fantômes	108
7.3.1	Configuration de l'expérience	108
7.3.2	Détection de lipides	110
7.4	Discussion	112

Conclusion et perspectives	113
Annexes	117
A Données constructeur du système laser	117
A.1 Laser Nd :YAG (modèle INDI-20, SpectraPhysics)	117
A.2 OPO versaScan (modèle MB 120, SpectraPhysics)	120
Bibliographie personnelle	125
Bibliographie	135

Liste des symboles et abréviations

Symboles

Lettres grecques

α	Atténuation acoustique
α_{th}	Coefficient de dilatation isochore
β	Coefficient de dilatation isobare
Γ	Coefficient de Grüneisen
λ	Longueur d'onde
μ_a	Coefficient d'absorption optique
μ_{eff}	Coefficient d'extinction effectif
μ_s	Coefficient de diffusion optique
μ'_s	Coefficient de diffusion réduit
μ_t	Coefficient d'extinction total
ρ	Masse volumique
τ_{th}	Temps de relaxation thermique
τ_s	Temps de relaxation de contrainte
Φ	Fluence optique
χ	Compressibilité isotherme

Lettres latines

c	Vitesse de propagation ultrasonore
C_p	Capacité thermique isobare
d_c	Dimension caractéristique
D_{th}	Diffusivité thermique
f	Fréquence
f_0	Fréquence centrale
g	Coefficient d'anisotropie
H	Energie déposée
k	Conductivité thermique
l^*	Libre parcours de transport
l_s	Libre parcours moyen
p	Pression
p_0	Pression initiale
T	Température
Z	Impédance acoustique

Abréviations

CMUT	Capacitive Micromachined Ultrasonic Transducer
CNR	Rapport contraste-sur-bruit (Contrast-to-Noise Ratio)
EMP	Exposition maximale permise
FWHM	Largeur à mi hauteur (Full Width at Half Maximum)
IR	Infrarouge
NIR	Proche infrarouge (Near Infrared)
OPO	Oscillateur Paramétrique Optique
PA	Photoacoustique
PAT	Tomographie photoacoustique
PAM	Microscopie photoacoustique
PAUS	Photoacoustique et ultrasonore
PRF	Fréquence de répétition (Pulse Repetition Frequency)
PVA	Polyvinyl Alcohol
PZT	Piézoélectrique
RF	Radiofréquence
RX	Réception
ROI	Région d'intérêt (Region Of Interest)
SNR	Rapport signal-sur-bruit (Signal-to-Noise Ratio)
TX	Transmission
US	Ultrasons/ultrasonore

Introduction

L'amélioration constante des traitements médicaux et des techniques opératoires a permis de diminuer fortement le taux de mortalité associé à de nombreuses pathologies. Cependant cette évolution ne peut continuer sans l'amélioration des outils de diagnostic permettant notamment une détection de plus en plus précoce de certaines pathologies. Indispensable au diagnostic, l'imagerie médicale est également utilisée pour du contrôle ou comme guide lors d'actes chirurgicaux. Le challenge n'est pas uniquement l'amélioration des performances mais aussi la réduction du coût des équipements tout en améliorant leur accessibilité. La portabilité et la facilité d'exécution sont également des atouts majeurs pour les médecins. Cela requiert de perfectionner les techniques d'imagerie existantes, et d'en apporter de nouvelles, en créant des techniques d'imagerie multi-modalités, comme l'élastographie par résonance magnétique (ERM) ou la TEP-IRM, ou de nouvelles modalités hybrides, comme l'imagerie photoacoustique.

L'imagerie photoacoustique se situe à l'interface entre l'imagerie optique et l'échographie. Son fonctionnement est basé sur l'effet photoacoustique, c'est-à-dire la production d'une onde acoustique par un objet exposé à une onde lumineuse. Ainsi, cette technique permet de créer des images ultrasonores d'absorbeurs optiques. Son caractère hybride confère à l'imagerie photoacoustique des atouts non négligeables, tout en restant non ionisante et non invasive. En effet, la source d'excitation optique permet d'obtenir un fort contraste et des informations fonctionnelles sur les milieux traversés. Le signal acoustique produit est ensuite reçu par des capteurs ultrasonores qui permettent d'obtenir une résolution élevée sur l'image photoacoustique. Enfin, la profondeur d'investigation est améliorée par rapport à l'imagerie tout optique puisque les photons doivent seulement parvenir jusqu'à la zone d'intérêt, qu'ils soient diffusés ou non. Le trajet jusqu'au capteur est effectué par l'onde acoustique, moins atténuée que la lumière dans les tissus biologiques. L'imagerie photoacoustique présente ainsi les principaux avantages des imageries optique et échographique, tout en dépassant certaines de leurs limites. Ainsi, l'imagerie photoacoustique permet une grande variété d'applications cliniques. Elle constitue par ailleurs une technique complémentaire de l'imagerie ultrasonore, qui est actuellement largement utilisée dans le domaine du diagnostic médical.

Parmi les applications possibles de l'imagerie photoacoustique, l'observation de la vascularisation et la quantification du taux d'oxygénation du sang doivent être évoquées. Ces

informations sont précieuses car elles permettent la détection précoce de tumeurs, avant que celles-ci ne soit suffisamment développées pour être visibles par d'autres techniques d'imagerie. Cette technique d'imagerie peut également permettre le diagnostic précoce d'autres pathologies et l'identification de situations à risque pour le patient : c'est le cas de l'athérosclérose. Cette maladie évolutive des artères consiste en un épaissement de la paroi artérielle avec accumulation de lipides formant la plaque d'athérome. Outre l'obstruction de l'artère sur le long terme, les principales complications de cette pathologie surviennent lors de la rupture d'une plaque d'athérome, pouvant provoquer des accidents cardio-vasculaires aigus. L'identification des composants de ces plaques par l'imagerie photoacoustique peut non seulement permettre leur détection et localisation mais surtout déterminer leur vulnérabilité, identifiant ainsi les patients à risque.

Ces perspectives ont conduit au développement de nombreuses thématiques de recherche centrées sur l'imagerie photoacoustique et tout autant de systèmes expérimentaux. L'objectif principal de cette thèse est de mettre en place un système d'imagerie photoacoustique permettant le développement de travaux de recherche visant à améliorer l'aide au diagnostic. Cela requiert notamment l'évaluation des performances du système et de sa capacité à être utilisé à long terme en clinique. Les outils nécessaires ayant été développés, l'intérêt de l'imagerie photoacoustique pour le diagnostic de plaques d'athéromes vulnérables est étudié grâce à l'élaboration d'un nouveau protocole d'imagerie et d'une étude de faisabilité sur fantômes.

Ce manuscrit de thèse se compose de sept chapitres. Le **chapitre 1** introduit les notions nécessaires pour la suite de l'étude : les phénomènes dus aux interactions de la lumière avec les tissus biologiques sont expliqués, notamment l'expansion thermoélastique conduisant à l'effet photoacoustique. La propagation de l'onde ultrasonore dans le cadre de l'imagerie photoacoustique et aussi de l'imagerie échographique est ensuite présentée. Ce cadre théorique établi, le **chapitre 2** est consacré au système d'imagerie photoacoustique mis en place dans le cadre de cette thèse et à ses principales caractéristiques. A ce stade de développement, les études menées grâce à cette plateforme sont réalisées sur des objets appelés fantômes imitant les tissus biologiques ciblés. Ces objets, dont la géométrie et les propriétés peuvent être modifiés, dépendent de la technique d'imagerie pour lesquels ils sont utilisés. Ainsi, différents fantômes bimodalités photoacoustique et échographie ont été élaborés spécifiquement pour l'évaluation des performances du système développé mais également les études de faisabilité réalisées dans cette thèse. Leurs spécificités et leur caractérisation sont présentées **chapitre 3**. Les performances de la plateforme d'imagerie photoacoustique mise en place, évaluées selon un certain nombre de critères explicités, sont l'objet du **chapitre 4**. Cette étude est effectuée à l'aide des fantômes précédemment évoqués. La capacité d'un tel système de recherche à être utilisé en clinique doit également être considérée. Pour cela, différentes études sur fantômes, présentées **chapitre 5**, mettent en avant les capacités de ce système et les évolutions nécessaires dans l'optique d'un transfert clinique, notamment la possibilité de réaliser de l'imagerie photoacoustique en temps

réel. Les deux derniers chapitres sont dédiés à l'application clinique vers laquelle nous nous sommes orientés, à savoir l'aide au diagnostic précoce de plaques d'athérome vulnérables. Le **chapitre 6** présente le contexte de l'athérosclérose et des différentes techniques d'imagerie utilisées pour son diagnostic, ainsi que la problématique de la vulnérabilité de la plaque. Cette étude permet de dégager les besoins existants par rapport aux systèmes actuellement en place, besoins auxquels nous tentons de répondre grâce à l'élaboration d'un nouveau protocole d'imagerie photoacoustique. Cette approche est ensuite explorée au **chapitre 7** au moyen d'une étude de faisabilité sur fantômes. Enfin, une conclusion générale réalise un bilan des différents travaux présentés ainsi que leurs limitations et présente les perspectives dégagées par cette étude.

L'imagerie photoacoustique

L'effet photoacoustique (PA) (également appelé effet optoacoustique ou thermoacoustique) correspond à la production d'ondes acoustiques par un objet illuminé périodiquement par une onde électromagnétique. La reconstruction des signaux acoustiques reçus à la surface de l'objet ou des tissus biologiques par une sonde échographique ultrasonore (US) permet alors de réaliser une image dite photoacoustique.

Ce chapitre introduit les concepts physiques relatifs aux différents phénomènes mis en jeu par l'effet PA, à savoir la propagation de la lumière dans le milieu, l'échauffement local des absorbeurs suivi d'une expansion thermoélastique, et la propagation de l'onde US jusqu'au capteur. Les principaux paramètres et équations régissant ces phénomènes et aboutissant à la formation d'images sont présentés. Ainsi, le rôle des propriétés optiques et acoustiques du milieu dans la génération d'un signal PA est explicité. Ces notions sont indispensables au dimensionnement et à l'optimisation du système d'imagerie développé qui seront présentés dans les chapitres 2, 4 et 5.

1.1 Interactions de la lumière avec les tissus biologiques

Lorsqu'une source lumineuse éclaire des tissus biologiques, une partie de la lumière se propage à l'intérieur des tissus. Ceux-ci étant très inhomogènes, les photons subissent de nombreuses perturbations, jusqu'à ressortir du milieu ou être absorbés par celui-ci. Le parcours moyen de ces photons peut être estimé par la connaissance des propriétés optiques du milieu, les principales étant *l'absorption* et *la diffusion*.

1.1.1 L'absorption

L'absorption optique correspond, au niveau moléculaire, à l'excitation par un photon d'une molécule ou d'un atome. Cette excitation se produit lorsque l'énergie du photon incident correspond à une énergie de transition de la molécule, qui passe alors à un état d'énergie supérieure. A l'échelle macroscopique, cette propriété s'exprime à l'aide du *coefficient d'absorption* du milieu considéré.

Le coefficient d'absorption

Le *coefficient d'absorption* μ_a définit la diminution d'intensité d'un faisceau le long d'un trajet élémentaire. Plus précisément, l'absorption d'un faisceau lumineux monochromatique d'intensité I_0 par un milieu homogène, isotrope et non-diffusant est décrite par la relation de Beer-Lambert [Cox, 2010] :

$$I(x) = I_0 e^{-\mu_a(\lambda)x} \quad (1.1)$$

avec $\mu_a(\lambda)$ le coefficient d'absorption, exprimé en cm^{-1} , du milieu à la longueur d'onde λ et x la distance traversée par la lumière, en cm.

Principaux absorbeurs présents dans les tissus

Certains composants majeurs des tissus vivants présentent une absorption optique importante dans le visible et proche infrarouge (IR), faisant d'eux les principaux absorbeurs des tissus biologiques. Leurs spectres d'absorption sont visibles Figure 1.1.

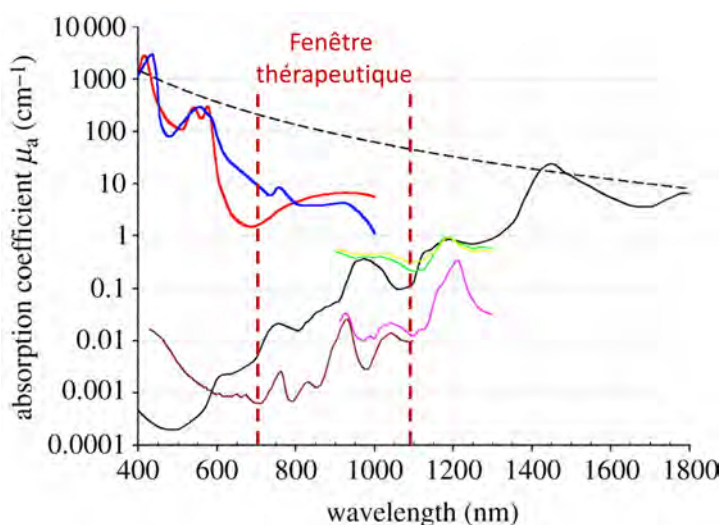


FIGURE 1.1 – Spectres d'absorption des principaux absorbeurs endogènes présents dans les tissus biologiques : désoxyhémoglobine (Hb, en bleu) et oxyhémoglobine (HbO₂, en rouge) à 150 g.L⁻¹, eau (en noir), lipides (en brun et rose) et mélanine (en pointillés). Le collagène (en vert) et l'élastine (en jaune) sont également présentés [Beard, 2011].

Parmi les constituants principaux des tissus biologiques, c'est l'hémoglobine qui présente la plus forte absorption optique dans le visible et le proche IR. De plus, son absorption est fortement liée à son taux d'oxygénation. Il est ainsi possible de distinguer l'oxyhémoglobine et de la desoxyhémoglobine grâce à leurs spectres d'absorption présentant des allures différentes, comme cela est visible Figure 1.2.

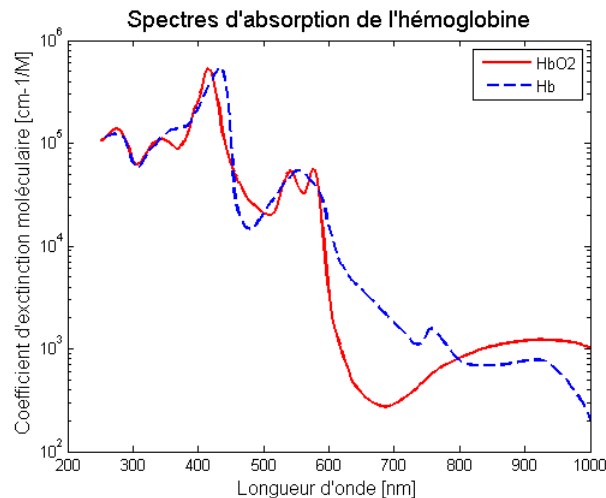


FIGURE 1.2 – Spectres d'absorption du sang oxygéné (HbO_2 , en rouge) et du sang désoxygéné (Hb , en bleu) [Prahl, 1999].

Un autre absorbeur important, par sa quasi-omniprésence dans le corps humain, est l'eau. Sa faible absorption dans le visible et le proche IR permet une meilleure transmission de la lumière dans cette gamme de longueurs d'onde (cf Figure 1.1). La mélanine est également à considérer lorsque la barrière de la peau doit être traversée par l'onde lumineuse incidente. Enfin, les lipides sont présents dans la plupart des régions de l'organisme. Leur absorption varie selon le type de lipides présent mais elle est du même ordre de grandeur que l'eau dans le proche IR.

La spécificité de chaque spectre d'absorption permet de discriminer les absorbeurs optiques associés et également de déterminer leurs concentrations dans la zone considérée. Cela peut être utilisé pour déterminer la composition d'un milieu ou, par exemple, le taux d'oxygénation du sang [Laufer *et al.*, 2005].

La notion de fenêtre thérapeutique

La profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus vivants est fortement limitée par l'absorption des tissus, qui dépend de la longueur d'onde. Les spectres d'absorption des principaux absorbeurs présents dans les tissus vivants (cf Figure 1.1) montrent qu'il existe une gamme de longueurs d'ondes plus favorable où l'absorption du sang et de l'eau sont plus faibles. Cela signifie qu'une plus grande profondeur peut être atteinte par la lumière dans les tissus dans cette gamme de longueurs d'onde. Celle-ci se nomme *fenêtre thérapeutique* et se situe globalement entre 700 et 1100 nm [Xu and Wang, 2006, Dubois,

2007].

Cette notion de fenêtre thérapeutique va guider les choix instrumentaux en fonction de la longueur d'onde d'excitation et des absorbeurs pouvant être observés.

Phénomène de relaxation

A la suite d'une absorption photonique, le retour au repos peut s'effectuer soit par l'émission d'un photon de plus basse énergie, ce qui donne lieu au phénomène de fluorescence, soit par *relaxation photothermique* avec dissipation de chaleur et échauffement local du milieu [Moros, 2012]. Ce processus non radiatif est à l'origine de l'effet photoacoustique (voir section 1.2.2).

1.1.2 La diffusion

La diffusion est la propriété de disperser la lumière dans toutes les directions. Les tissus biologiques présentent, à l'échelle microscopique, de nombreuses particules diffusantes qui rendent la propagation en ligne droite de la lumière impossible au-delà de quelques millimètres. La forme et la taille de ces particules diffusantes par rapport à la longueur d'onde de la lumière incidente déterminent le régime de diffusion pouvant être observé.

A cette échelle, deux régimes de diffusion peuvent être distingués : la *diffusion Rayleigh* dans le cas de particules petites devant la longueur d'onde, avec une diffusion anisotrope, et la *diffusion de Mie* pour des particules plus grosses, où la diffusion a lieu préférentiellement vers l'avant à mesure que la taille de la particule augmente [Dubois, 2007].

Dans les tissus vivants, les particules diffusantes sont de tailles et géométries variées, de sorte que la diffusion ne peut être représentée uniquement par le régime de Rayleigh ou celui de Mie mais par une superposition de ces deux régimes. Cette diffusion optique est alors caractérisée à l'échelle macroscopique avec un coefficient de diffusion moyen caractérisant le milieu [Dubois, 2007].

Coefficient de diffusion

Ce *coefficient de diffusion* se définit par analogie avec l'absorption. En supposant le milieu homogène et non absorbant, ce paramètre s'exprime de la manière suivante [Cox, 2010, Dubois, 2007] :

$$I(x) = I_0 e^{-\mu_s(\lambda)x} \quad (1.2)$$

avec $\mu_s(\lambda)$ le coefficient de diffusion, exprimé en cm^{-1} , du milieu à la longueur d'onde λ , $I(x)$ la partie non diffusée de l'intensité lumineuse, I_0 l'intensité initiale et x la distance traversée par la lumière, en cm.

Le *libre parcours moyen* $l_s(\lambda)$ est également défini. Il représente la distance moyenne séparant deux éléments de diffusion, c'est-à-dire la distance parcourue par un photon avant

d'être diffusé. Il s'exprime de la manière suivante :

$$l_s(\lambda) = \frac{1}{\mu_s(\lambda)} \quad (1.3)$$

L'anisotropie de diffusion

Comme décrit précédemment, les photons sont diffusés de manière anisotrope dans les tissus vivants, selon le régime de Mie. Dans ce régime, un photon, lors d'une collision, a une plus grande probabilité d'être diffusé dans la direction incidente [Dubois, 2007].

Cette propriété est décrite par le *facteur d'anisotropie* g , défini par :

$$g = \langle \cos(\theta) \rangle \quad (1.4)$$

avec θ l'angle de la déviation induite par le phénomène de diffusion et $\langle . \rangle$ l'opérateur moyenne.

La valeur $g = 0$ correspond à une diffusion isotrope et la valeur $g = 1$ à diffusion entièrement orientée vers l'avant. Dans les tissus biologiques, ce paramètre varie majoritairement de 0,7 à 0,97 [Jacques, 2013] et est typiquement estimé à 0,9, ce qui correspond à une diffusion très orientée. Cependant, si le volume de tissus considéré est suffisamment grand, les diffusions multiples de la lumière permettent de considérer une diffusion isotrope à la sortie du volume.

Coefficient de diffusion réduit

Un nouveau paramètre permet de définir la diffusion d'un milieu en prenant en compte cette anisotropie. Il s'agit du *coefficient de diffusion réduit* $\mu'_s(\lambda)$, exprimé en cm^{-1} par l'expression suivante :

$$\mu'_s(\lambda) = \mu_s(\lambda)(1 - g) \quad (1.5)$$

Ainsi, dans les tissus vivants, puisque $g \approx 0,9$:

$$\mu'_s(\lambda) \approx 0,1 \mu_s(\lambda) \quad (1.6)$$

Le libre parcours de transport, $l^*(\lambda)$, peut également être défini. Il caractérise la longueur du trajet optique nécessaire au photon pour perdre la mémoire de l'angle d'incidence. Ce paramètre est décrit selon l'expression suivante :

$$l^*(\lambda) = \frac{1}{\mu'_s(\lambda)} \quad (1.7)$$

Cette distance est de l'ordre de 1 mm dans le cas des tissus biologiques dans le proche IR.

Coefficient d'extinction effectif

Afin de prendre en compte l'absorption et la diffusion optique d'un milieu, un paramètre appelé *coefficient d'extinction total* $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ est introduit. Il représente l'atténuation globale du faisceau ballistique dans le milieu, de sorte que l'intensité du faisceau ballistique décroît selon la loi suivante [Li and Wang, 2009] :

$$I_{ballistique} \approx I_0 e^{-\mu_t x} \quad (1.8)$$

Le *coefficient d'extinction effectif* $\mu_{eff} = \sqrt{3\mu_a(\mu'_s + \mu_a)}$ décrit l'atténuation de la lumière totale, diffusée et ballistique. Ainsi, lors de sa propagation dans un milieu diffusant et absorbant, l'intensité du faisceau décroît de manière exponentielle suivant la loi de Beer-Lambert [Cox, 2010, Li and Wang, 2009] :

$$I_{diffusé} \approx I_0 e^{-\mu_{eff} x} \quad (1.9)$$

1.2 L'imagerie PA

L'effet PA a été découvert en 1880 par Alexander Graham Bell qui a mis en évidence la production de sons audibles en illuminant périodiquement un objet à l'aide de la lumière du soleil [Bell, 1880]. Faute de source lumineuse satisfaisante, ce phénomène ne sera pas exploité avant les années 1970. Ensuite, les progrès constants qui ont accompagné le développement du laser ont permis de l'utiliser comme source lumineuse d'excitation pulsée stable. La première application de l'effet PA est la détection de traces de gaz par Kreuzer et Patel [Kreuzer, 1971] mais peu de temps après, en 1976, Rosencwaig et Gersho mettent en place les bases théoriques pour l'utilisation de l'effet PA dans des solides [Rosencwaig and Gersho, 1976]. Dans les années 1990, l'utilisation de l'effet PA dans des milieux diffus ouvre la porte aux applications médicales et les utilisations de l'imagerie PA se multiplient [Kruger *et al.*, 1995, Esenaliev *et al.*, 1997, Hoelen *et al.*, 1998, Oraevsky *et al.*, 1999].

1.2.1 Principe physique

Le principe physique relatif à l'effet PA s'explique en quelques étapes. L'énergie lumineuse envoyée par la source incidente sur l'objet est absorbée localement par celui-ci puis convertie en chaleur par effet photothermique. L'augmentation locale de la température entraîne une expansion thermoélastique de l'objet. Cette augmentation soudaine et périodique de pression est à l'origine d'une onde acoustique. Ce phénomène, représenté Figure 1.3, est par conséquent non invasif et non ionisant.

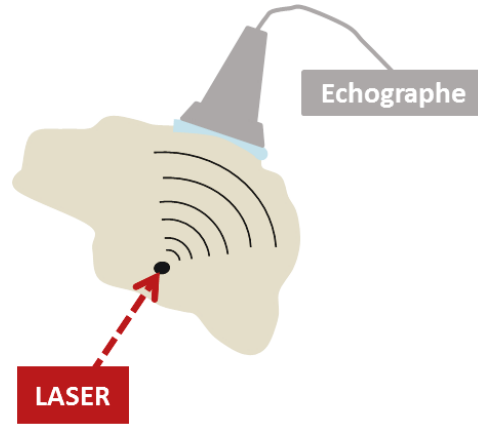


FIGURE 1.3 – Schématisation de l'effet PA : un absorbeur optique est soumis à une excitation laser pulsée et produit une onde acoustique par expansion thermoélastique. L'onde produite est ensuite détectée par une sonde échographique.

1.2.2 Génération du signal

Conditions de confinement

La production d'un signal PA débute avec une excitation laser pulsée. Celle-ci doit respecter certaines conditions afin d'optimiser l'effet PA. Notamment, la durée d'une impulsion laser τ doit être plus courte que le *temps de relaxation thermique* τ_{th} donné par l'équation suivante :

$$\tau_{th} = \frac{d_c^2}{4D_{th}} \quad (1.10)$$

avec d_c la dimension caractéristique en mètres de la structure considérée et D_{th} la diffusivité thermique, exprimée en $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. La condition $\tau \ll \tau_{th}$ est appelé *confinement thermique*. Elle permet de négliger le phénomène de diffusion thermique.

Une seconde condition de confinement doit être vérifiée afin de négliger l'expansion volumique de l'absorbeur durant l'illumination. Cette condition correspond au *confinement de contrainte* et s'exprime par $\tau \ll \tau_s$ avec τ_s le *temps de relaxation de contrainte* exprimé par :

$$\tau_s = \frac{d_c}{c} \quad (1.11)$$

De ce fait, la durée d'une impulsion laser, τ , vérifie $\tau < \tau_s < \tau_{th}$.

Dans les tissus, la diffusivité thermique D_{th} varie autour de $0,14 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ [Duck, 1990] et la vitesse de propagation du son est proche de $1480 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$. Pour observer une structure de $20 \mu\text{m}$, la durée d'une impulsion laser doit être inférieure à $\tau_{th} \approx 7 \cdot 10^{-4} \text{ s}$ et $\tau_s \approx 1,4 \cdot 10^{-8} \text{ s}$: les lasers pulsés de l'ordre de la dizaine de nanosecondes satisfont ces conditions.

Equation d'onde PA

Selon Morse et Ingard, les équations linéarisées de la dynamique des fluides permettent d'exprimer les variations de température et de pression dans un milieu assimilé à un fluide non-visqueux, acoustiquement homogène et dans le respect des conditions de confinement, permettant de négliger la diffusion et la relaxation thermiques [Morse and Ingard, 1987]. Ces équations s'expriment de la manière suivante :

$$\rho C_p \frac{\delta T}{\delta t} = k \nabla^2 T + H(\mathbf{r}, t) \quad (1.12)$$

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{c^2} \frac{\delta^2}{\delta t^2} \right) p(\mathbf{r}, t) = -\frac{\alpha_{th}}{c^2} \frac{\delta^2 T}{\delta t^2} \quad (1.13)$$

avec ρ la densité du milieu, C_p la capacité thermique massique isobare en $\text{J.kg}^{-1}.\text{K}^{-1}$, T la variation de température en Kelvin, t le temps en secondes, k la conductivité thermique du milieu en $\text{W.m}^{-1}.\text{K}^{-1}$, $H(\mathbf{r}, t)$ l'énergie en J déposée à la position \mathbf{r} et à l'instant t par unité de volume et de temps, $p(\mathbf{r}, t)$ la variation de pression à la position \mathbf{r} et à l'instant t par unité de volume et de temps, exprimé en J.m^{-3} , c la vitesse de propagation acoustique en m.s^{-1} et α_{th} le coefficient de dilatation isochore en K^{-1} .

Le première condition de confinement permet de négliger la conductivité thermique k , de sorte que, par dérivation temporelle de l'équation 1.12, le système d'équations devient :

$$\rho C_p \frac{\delta^2 T}{\delta t^2} = \frac{\delta H(\mathbf{r}, t)}{\delta t} \quad (1.14)$$

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{c^2} \frac{\delta^2}{\delta t^2} \right) p(\mathbf{r}, t) = -\frac{\alpha_{th}}{c^2} \frac{\delta^2 T}{\delta t^2} \quad (1.15)$$

Ainsi, en injectant l'équation 1.14 dans l'équation 1.15, l'équation de pression générée par effet PA est :

$$\left(\nabla^2 - \frac{1}{c^2} \frac{\delta^2}{\delta t^2} \right) p(\mathbf{r}, t) = -\frac{\alpha_{th}}{c^2 \rho C_p} \frac{\delta H(\mathbf{r}, t)}{\delta t} \quad (1.16)$$

Le coefficient de dilatation isobare β , exprimé en K^{-1} , est défini par :

$$\beta = \frac{\alpha_{th}}{\rho c^2} \quad (1.17)$$

La pression générée par effet PA s'exprime alors par l'équation [Diebold *et al.*, 1991] :

$$\nabla^2 p(\mathbf{r}, t) - \frac{1}{c^2} \frac{\delta^2}{\delta t^2} p(\mathbf{r}, t) = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\delta H(\mathbf{r}, t)}{\delta t} \quad (1.18)$$

Cette équation reflète le couplage entre acoustique et optique puisque l'échauffement des tissus peut être considéré comme proportionnel à l'intensité de l'excitation optique.

La fonction H s'exprime de la manière suivante :

$$H(\mathbf{r}, t) = \mu_a(\mathbf{r})\Phi(\mathbf{r}, t) \quad (1.19)$$

avec $\Phi(\mathbf{r}, t)$ la *fluence optique*, c'est-à-dire l'énergie lumineuse déposée par unité de surface. Par conséquent, la pression initiale p_0 générée par un absorbeur optique à la position \mathbf{r} est donnée par l'équation [Beard, 2011] :

$$p_0(\mathbf{r}) = \frac{c^2\beta}{C_p}H(\mathbf{r}) = \Gamma\mu_a(\mathbf{r})\phi(\mathbf{r}) \quad (1.20)$$

avec Γ le *paramètre de Grüneisen* qui représente la fraction d'énergie convertie en pression. Il s'agit d'un nombre sans dimension, dépendant de la température. Pour les tissus mous et à température ambiante, $\Gamma \approx 0,25$ [Li and Wang, 2009].

Grâce à l'équation 1.20 il est possible d'estimer la pression initiale induite par une courte illumination optique. Par exemple, pour les lipides à 1200 nm, $\mu_a=1,7 \text{ cm}^{-1}$. Ainsi, pour une fluence de 30 mJ.cm^{-2} au niveau de l'absorbeur, la pression initiale générée est de l'ordre de 12 kPa. Les pressions générées en imagerie PA sont donc assez faibles, de l'ordre du kPa, pour une élévation de température de l'ordre de 0,1 K. La pression acoustique atteignant le capteur US est encore plus faible à cause de l'atténuation de l'onde par le milieu (cf section 1.3.2) et de la géométrie d'acquisition.

1.2.3 Caractéristiques du signal

La pression initiale est toujours positive mais l'onde de pression générée par effet PA présente à la fois des amplitudes positive et négative, ce qui lui confère une allure bipolaire, en forme de N, comme le montre la Figure 1.4 (a) [Diebold *et al.*, 1991]. En effet, le signal reçu correspond à la somme de deux ondes : une onde de compression divergente qui part de l'absorbeur et arrive en premier au capteur et une onde de compression convergente se dirigeant vers le centre de l'absorbeur qui se transforme ensuite en onde de raréfaction arrivant avec un retard. C'est elle qui donne la pression négative.

La largeur temporelle du signal PA d'une seule cible est proportionnelle à sa taille, pour une célérité acoustique constante : plus l'objet est petit, plus les fréquences composant le spectre du signal PA seront élevées.

Au vu de la dimension caractéristique des absorbeurs présents et observables dans les tissus vivants, les signaux issus de l'imagerie PA sont très large bande (cf Figure 1.4 (a)), allant de 1 MHz jusqu'à 100 MHz. Le choix du capteur acoustique influe donc fortement sur la réception du signal et la reconstruction de celui-ci.

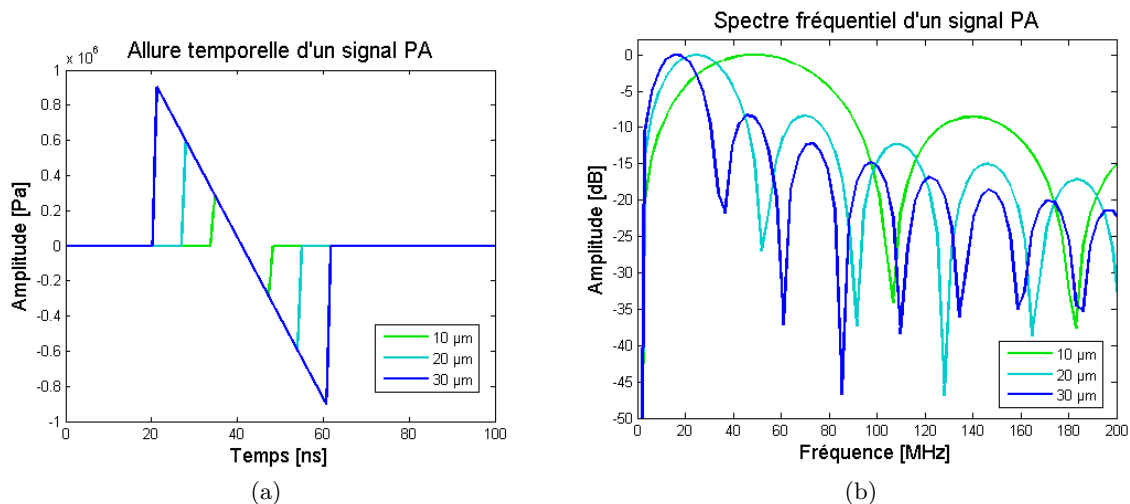


FIGURE 1.4 – (a) Allure générale des signaux PA théoriques issus de sphères de rayon 10, 20 et 30 μm situées à une distance de 60 μm du capteur US, dans l'eau, et (b) allure générale théorique de la transformée de Fourier des mêmes signaux PA (d'après [Sun and Gerstman, 1999]).

1.3 L'imagerie échographique

Une fois l'énergie lumineuse incidente absorbée et le signal PA produit par expansion thermoélastique, celui-ci se propage et se comporte comme un signal ultrasonore (US) classique. Sa détection est ensuite effectuée par un système échographique qui peut également être utilisé dans son mode de fonctionnement habituel afin de réaliser des acquisitions échographiques en complément des signaux PA acquis. Cette section présente l'imagerie échographique mais les notions évoquées, notamment les interactions de l'onde US avec le milieu, restent valables en imagerie PA.

L'imagerie échographique est basée sur la propagation d'ondes US dans les milieux biologiques et leurs interactions avec les différentes inhomogénéités présentes dans les milieux traversés. Ce sont ces perturbations de l'onde US qui permettent d'obtenir des informations de structure sur les tissus imagés en rétro-diffusant l'onde incidente vers la source.

1.3.1 L'onde ultrasonore

Les ondes US sont des ondes de pression acoustique dont la fréquence est supérieure à 20 kHz, limite audible pour l'oreille humaine. Il s'agit d'ondes mécaniques qui se propagent uniquement dans des milieux matériels (solides, liquides, gaz), par vibration des particules du milieu autour de leur position d'origine.

Dans le cas de l'imagerie médicale, ces ondes acoustiques US sont générées à l'aide d'une sonde échographique à une fréquence centrale f_0 généralement située entre 2 et 20 MHz. Les ondes se propagent ensuite dans le milieu insonifié à la célérité c caractérisant celui-ci.

Dans les tissus mous, cette valeur varie autour de celle de l'eau, 1480 m.s^{-1} , et les variations de vitesses sont typiquement inférieures à 10%. De ce fait, la vitesse de propagation est généralement considérée comme constante dans le milieu et une valeur entre 1480 m.s^{-1} et 1540 m.s^{-1} est généralement choisie.

Plusieurs types d'ondes US peuvent se propager dans les milieux : les *ondes de compression*, longitudinales, qui génèrent une oscillation parallèle à la direction de propagation et les *ondes de cisaillement*, transversales, qui provoquent une oscillation perpendiculaire à la direction de propagation. Les secondes étant très vite atténuées aux fréquences utilisées pour l'imagerie échographique, seules les ondes longitudinales seront considérées dans cette étude.

1.3.2 Propagation

La propagation d'une onde US s'effectue de proche en proche au moyen d'une compression-dilatation locale du milieu, créant une variation locale de la pression. La propagation d'une onde US constitue un phénomène périodique de fréquence f_0 et on définit la longueur d'onde acoustique λ_0 correspondante par l'expression suivante :

$$\lambda_0 = \frac{c}{f_0} \quad (1.21)$$

L'équation de propagation d'une onde acoustique peut être obtenue en appliquant la conservation de la masse et la loi fondamentale de la dynamique. En supposant le milieu isotrope et élastique, et en ne considérant que les ondes longitudinales, l'équation s'écrit [Cachard *et al.*, 2002] :

$$\frac{\delta^2 p(\mathbf{r}, t)}{\delta t^2} - \frac{1}{\rho\chi} \nabla^2 p(\mathbf{r}, t) = 0 \quad (1.22)$$

avec χ la compressibilité du milieu. La pression acoustique p se propageant dans le milieu peut également être reliée au déplacement particulaire u dans la direction de propagation par la relation suivante :

$$p = \rho c u \quad (1.23)$$

La vitesse de propagation c de l'onde longitudinale peut s'exprimer en fonction de la masse volumique ρ et de la compressibilité χ du milieu tel que :

$$c = \sqrt{\frac{1}{\rho\chi}} \quad (1.24)$$

La Table 1.1 présente quelques valeurs de c dans les tissus biologiques.

Milieu	Célérité c [m.s ⁻¹]	Impédance acoustique Z [kg.m ⁻² .s ⁻¹]	Atténuation α à 1 MHz [dB.cm ⁻¹]
Air	344	430	12
Eau	1480	1,52 10 ⁶	0,0022
Sang	1530	1,62 10 ⁶	0,18
Graisse	1410 à 1470	1,34 à 1,39 10 ⁶	0,6
Tissus mous (en moyenne)	1540	1,63 10 ⁶	1,3 - 1,8
Muscle	1550 à 1640	1,65 à 1,7 10 ⁶	1,2
Peau	1519	1,58 10 ⁶	2 - 4
Os	2700 à 4100	3,2 à 7,8 10 ⁶	20

TABLE 1.1 – Paramètres acoustiques des principaux tissus biologiques à 20 ° C [Vray *et al.*, 2014, Azhari, 2010].

Atténuation

Une onde US se propageant dans un milieu non homogène subit une atténuation due aux inhomogénéités présentes dans le milieu qui vont notamment induire de la diffusion acoustique. Une absorption acoustique est également présente dans tout milieu traversé. Cette perte est caractérisée par un *coefficient d'atténuation*, noté α , exprimé en dB.cm⁻¹ et dépendant de la fréquence. Ainsi, à une profondeur donnée x , la perte peut se traduire, pour le champ de pression P par :

$$P(x) = P_0 e^{-\alpha x} \quad (1.25)$$

avec α exprimé en Np.cm⁻¹ pour une fréquence donnée. Une expression plus complète de l'atténuation est exprimée notamment par T. Szabo [Szabo, 1978].

Réflexion

Tout milieu matériel est également caractérisé par son *impédance acoustique* Z , exprimée en kg.m⁻².s⁻¹. Celle-ci s'exprime en fonction de la masse volumique du milieu ρ et la vitesse de propagation de l'onde dans ce dernier, c :

$$Z = \rho c \quad (1.26)$$

Lorsque qu'une onde acoustique arrive à l'interface entre deux milieux d'impédances

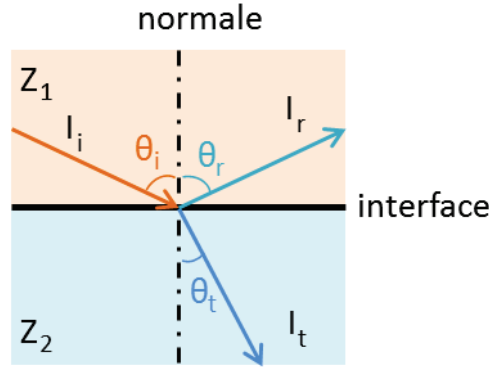


FIGURE 1.5 – Phénomènes de réflexion et réfraction à une interface entre deux milieux d'impédances acoustiques Z_1 et Z_2 : l'onde incidente arrivant sur l'interface avec un angle θ_i par rapport à la normale est en partie réfléchi dans le milieu 1 avec un angle θ_r et en partie transmise dans le milieu 2 avec un angle θ_t .

différentes, elle peut être réfléchi ou réfractée (Figure 1.5). Ainsi, pour deux milieux d'impédances respectives Z_1 et Z_2 , une onde acoustique arrivant avec un angle d'incidence θ_i par rapport à la normale à l'interface sera transmise dans le second milieu avec un angle θ_t (onde réfractée) et en partie réfléchi à l'interface avec un angle θ_r (onde réfléchi). Les angles d'incidence, de réflexion et de réfraction suivent la loi de Snell-Descartes, de sorte que :

$$\theta_r = \theta_i \quad (1.27)$$

et

$$Z_1 \sin(\theta_i) = Z_2 \sin(\theta_t) \quad (1.28)$$

Dans le cas d'une incidence normale à l'interface, les coefficients de réflexion R et de transmission T , définis à partir des rapports d'amplitude des intensités incidente, réfléchi et transmise, sont :

$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \text{ et } T = \frac{2Z_2}{Z_2 + Z_1} \quad (1.29)$$

Par conséquent, plus le rapport des impédances est grand, plus la transmission est faible. C'est le cas de l'interface air-tissus mous dont les valeurs d'impédances sont visibles Table 1.1. Un milieu de couplage adéquat est ajouté entre le capteur US et le milieu afin de limiter les réflexions à la surface de celui-ci. Dans le cadre de l'échographie médicale, ce couplage est réalisé par un gel aqueux, permettant aux US de pénétrer dans les tissus, l'interface eau-tissus mous étant plus favorable. Au sein des tissus biologiques les impédances proches favorisent la transmission, à l'exception des os (cf Table 1.1).

Outre les réflexions de l'onde en surface, l'onde acoustique subit de nombreuses diffusions à l'intérieur des tissus, dont les multiples inhomogénéités agissent comme des centres diffusants disposés aléatoirement. Ces inhomogénéités vont ainsi réémettre ponctuellement

des ondes sphériques dans toutes les directions. L'ensemble des échos est rétro-diffusé vers le capteur US et permet de caractériser la structure interne du milieu insonifié. Ces inhomogénéités, à l'origine de l'échogénéicité d'un milieu, vont également diminuer l'amplitude du signal reçu. Cependant la diffusion acoustique reste bien plus faible que la diffusion optique [Beard, 2011].

1.3.3 Transmission et réception des ondes ultrasonores

Dans le cas de l'imagerie médicale, la transmission et la réception des ondes US s'effectuent au moyen d'une sonde échographique, reliée à un échographe, qui va permettre la conversion des signaux mécaniques en signaux électriques et inversement. Lors de la réception des signaux propagés dans le milieu, le signal reçu est dit *radiofréquence* ou RF et permet de reconstruire l'image échographique.

L'échographe

L'acquisition des images US est réalisée à l'aide d'un *échographe* (Figure 1.6). Ce système comporte notamment un ordinateur et une carte d'acquisition permettant l'acquisition de signaux bruts analogiques issus de la sonde, leur conversion en signaux numériques et la reconstruction de l'image avant affichage. L'équipement est complété par une *sonde ultrasonore*, constituée d'un capteur et d'une électronique associée. Enfin, l'échographe comprend une console permettant le réglage d'un certain nombre de paramètres et un écran pour visualiser les images échographiques reconstruites.

La sonde ultrasonore

Les sondes ultrasonores regroupent un certain nombre de capteurs appelés *transducteurs US* ou *éléments*. Selon la disposition de ces éléments, les sondes présentent différentes caractéristiques et différentes géométries. Dans le cadre de cette étude, nous nous intéresserons essentiellement aux *sondes linéaires* (Figure 1.7), permettant l'acquisition d'images 2D dans le plan de la sonde.

Dans le cas des sondes linéaires, les éléments sont alignés et forment une barrette. Le nombre d'éléments est limité par la capacité d'acquisition de l'échographe, généralement à 128 éléments. Les dimensions de la barrette de la sonde dépendent de la taille des éléments et de leur espacement (Figure 1.8) : le *kerf* désigne l'espacement entre deux capteurs voisins (de l'ordre de 30 μm) et le *pitch* désigne la distance séparant le centre de deux éléments consécutifs (généralement entre 200 et 500 μm).

Les transducteurs US utilisent majoritairement *l'effet piézoélectrique* afin de convertir un signal électrique en une onde acoustique et inversement. En effet, lorsqu'une tension électrique est appliquée à un matériau piézoélectrique celui-ci se déforme et cette déformation se propage de proche en proche, générant une onde acoustique. Inversement, les

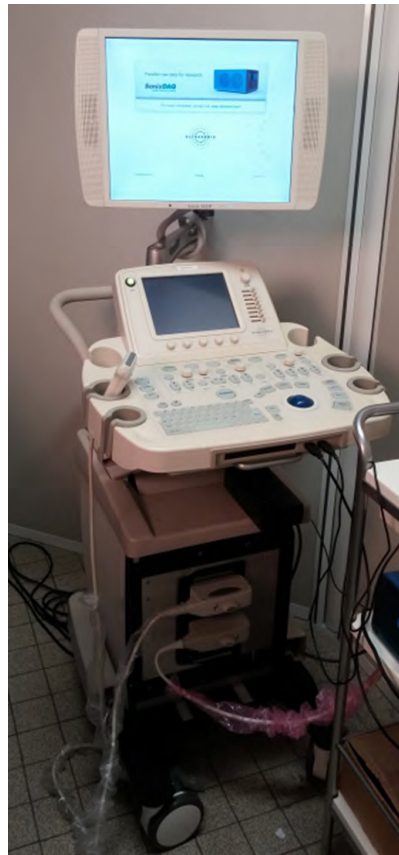


FIGURE 1.6 – Echographe SonixMDP (Ultrasonix Corp., Vancouver, BC, Canada).



FIGURE 1.7 – Sonde échographique linéaire (L14-5W/60, Prosonic Co., Ltd.) possédant une fréquence centrale de 7,5 MHz.

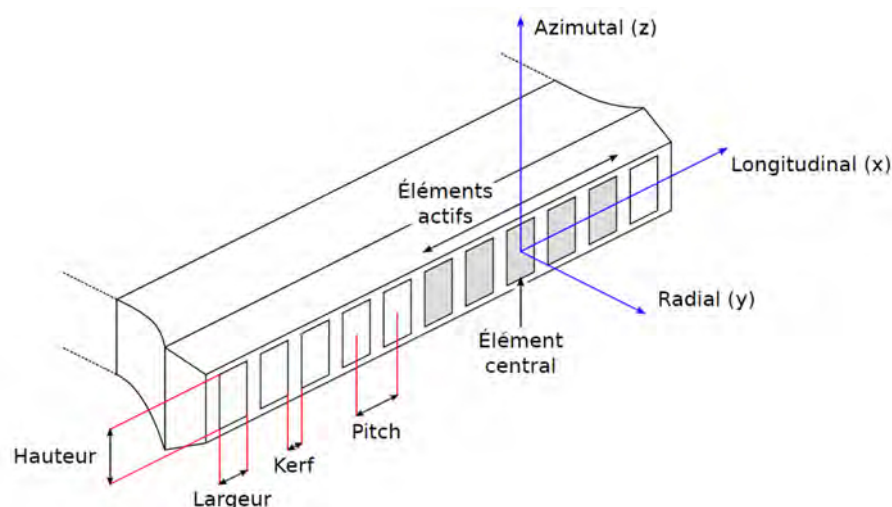


FIGURE 1.8 – Caractéristiques d'une sonde échographique linéaire [Zahnd, 2012].

vibrations mécaniques induites par l'arrivée d'une onde US sur le capteur va être à l'origine d'une tension électrique aux bornes du matériau piézoélectrique. Le signal généré dépend des caractéristiques du signal, acoustique ou électrique, initial.

Les sondes CMUT

Les sondes capacitives ou sondes CMUT (capacitive micromachined ultrasound transducer), apparues au milieu des années 1990, utilisent une technologie alternative pour produire et recevoir les signaux US.

La structure typique d'un élément CMUT est représentée Figure 1.9 : l'élément principal de cette structure est une membrane suspendue au-dessus d'un vide. Une couche métallique déposée au-dessus de cette membrane, ou celle-ci si elle est conductrice, constitue l'électrode supérieure, tandis que le substrat, couche élémentaire, fait office d'électrode inférieure. Lorsqu'une tension continue est appliquée entre ces deux électrodes, la membrane est attirée vers le substrat à cause de la force électrostatique et la résistance mécanique de la membrane s'oppose à ce mouvement. Si la capacité est soumise à un courant alternatif, la vibration de la membrane génère une onde US [Khuri-Yakub and Oralkan, 2011]. A l'inverse, si la membrane est soumise à une pression ultrasonore, le changement de capacitance sous un courant de biais constant induit un courant électrique dont l'amplitude est fonction de la fréquence de l'onde incidente, de la tension de polarisation et de la capacitance du dispositif.

La fabrication des CMUT est basée sur des procédés MEMS sur couches minces, facilitant ainsi la production des éléments US et leur intégration à des circuits électroniques. Plusieurs procédés ont été développés pour les CMUT au cours des dernières années [Ergun *et al.*, 2005, Khuri-Yakub and Oralkan, 2011], permettant la fabrication de sondes plus grandes, avec des géométries complexes et des paramètres fréquentiels plus modulables :

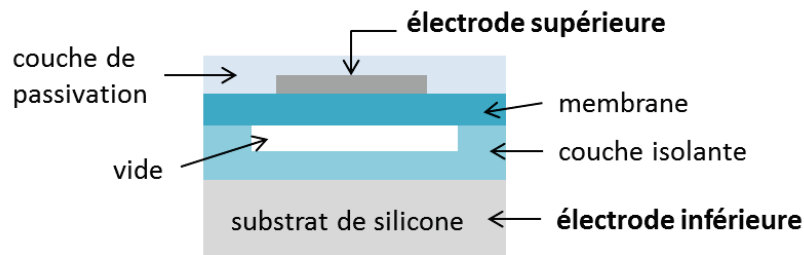


FIGURE 1.9 – Structure d'un élément CMUT simple : l'application d'une tension alternative entre les deux électrodes et la résistance mécanique de la membrane entraîne sa vibration et la génération d'ondes US. La couche de passivation est ajoutée dans le cas d'une utilisation médicale.

larges bandes passantes et hautes fréquences.

Ces différents atouts font de la technologie CMUT un choix pertinent non seulement pour l'imagerie médicale US mais aussi PA. L'utilisation de ces sondes pour l'imagerie PA a d'ailleurs été démontrée par l'équipe de B. Khuri-Yakub [Vaithilingam *et al.*, 2006, Vaithilingam *et al.*, 2009], notamment pour de l'imagerie 3D. L'intérêt majeur de la technologie CMUT pour cette modalité d'imagerie provient des bandes passantes plus larges de ces sondes [Khuri-Yakub and Oralkan, 2011] et sera étudié au chapitre 5.

Formation des images

La transmission et la réception des signaux US sont réalisées par l'échographe selon un modèle de *formation de voies*. Celle-ci permet de focaliser l'onde acoustique grâce à une approche de type *delay-and-sum* [Wells, 1977, Angelsen, 2000]. Cette technique consiste à appliquer un coefficient de pondération w_n et un retard τ_n au signal électrique correspondant à un élément actif n , comme illustré dans la Figure 1.10. La formation de voies est ainsi modulée par le choix des pondérations et des retards.

La transmission s'effectue par l'envoi d'un signal électrique impulsionnel aux éléments actifs, formant un groupe parmi l'ensemble des capteurs de la sonde, en appliquant les lois de pondération et de retard. La transmission d'une onde plane correspond à une transmission simultanée et de même amplitude par tous les éléments de la sonde.

En réception, l'onde rétro-diffusée par le milieu est captée par l'ensemble des éléments actifs. Une formation de voies est appliquée aux signaux reçus par chaque élément qui sont ensuite sommés pour former le signal RF. Puisque les éléments actifs correspondent à une partie seulement de l'ensemble des éléments de la sonde, plusieurs transmissions et réceptions sont nécessaires afin d'acquérir l'ensemble de la région d'intérêt. Pour cela, un balayage linéaire électronique est réalisé : les éléments actifs sont décalés d'un élément, toujours dans le même sens, entre deux acquisitions consécutives (Figure 1.11).

Dans le mode actif, l'échographe alterne des phases de transmission et de réception. La fréquence des cycles de transmission et de réception correspond à la PRF (Pulse Repetition

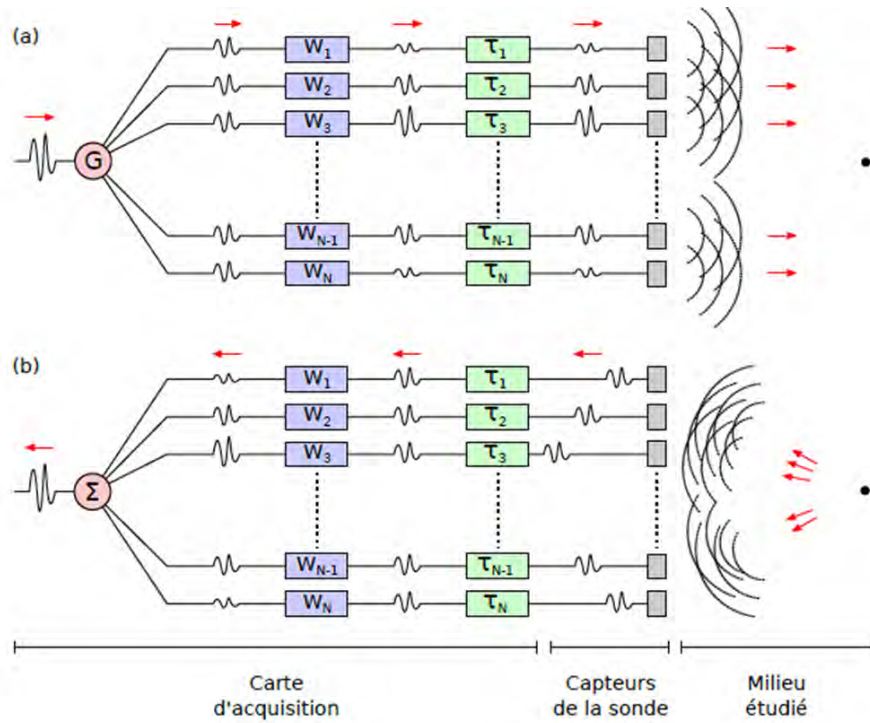


FIGURE 1.10 – Formation de voies appliquée aux éléments actifs de la sonde selon le principe de délais et somme, avec l'application d'un coefficient de pondération w_n et un coefficient de retard τ_n au signal électrique correspondant à un élément actif n . (a) En transmission et (b) en réception [Zahnd, 2012].

Frequency), et définit la profondeur maximale d'exploration du milieu, z_{max} , que l'onde ultrasonore traverse à l'aller et au retour, selon la relation :

$$z_{max} = \frac{1}{2} c PRF \quad (1.30)$$

En mode passif, ou écoute passive, la sonde n'émet aucun signal, les éléments actifs sont uniquement en réception. Ce mode de fonctionnement est utilisé pour l'acquisition de signaux PA, l'onde acoustique étant créée par excitation lumineuse.

L'image échographique brute ainsi formée, dite *image RF*, correspond à l'ensemble des lignes RF. Chaque séquence d'émission-réception réalisée permet de former la colonne de l'image RF correspondant à la position de l'élément actif central. L'image RF représente une coupe 2D du milieu imagé dont les dimensions correspondent à la profondeur investiguée (axe longitudinal) et au nombre d'éléments de la sonde (axe latéral). Cette image étant difficile à interpréter, un traitement est appliqué afin de former l'image mode B qui sera interprétée par l'utilisateur.

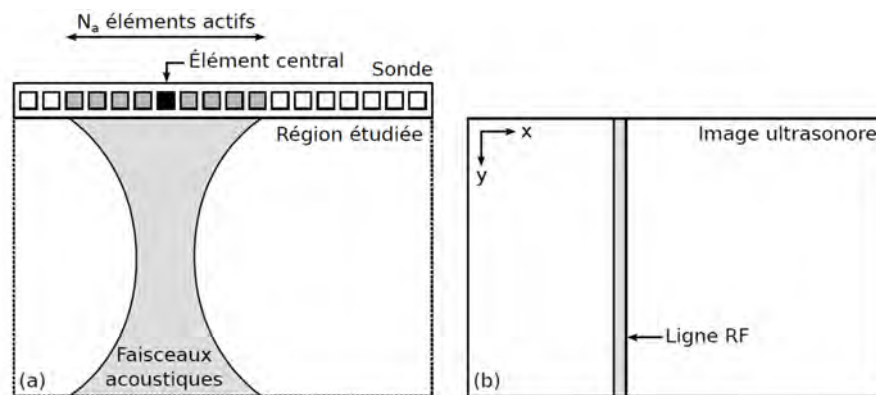


FIGURE 1.11 – Formation du signal RF : (a) N_a éléments actifs de la sonde sont utilisés en transmission et en réception afin de récupérer la signature acoustique d'une partie du milieu. (b) La ligne RF de l'image US correspondant à la position de l'élément central est ainsi constituée [Zahnd, 2012].

L'image mode B

L'image mode B (mode Brilliance) est obtenue par détection de l'enveloppe de chaque colonne l'image RF, usuellement par la transformée de Hilbert. Les échographes appliquent généralement d'autres traitements afin d'afficher l'image, à savoir une compression logarithmique sur l'enveloppe du signal, un gain pour compenser l'atténuation due à la profondeur (TGC, Time Gain Compensation), ainsi qu'un filtrage et une interpolation. Ces traitements permettent de mieux faire ressortir les informations structurales du milieu.

1.3.4 Avantages et limitations de l'imagerie échographique

Les principaux avantages de l'imagerie échographique sont sa résolution, de l'ordre de la centaine de microns et son aspect temps-réel, permettant l'analyse du mouvement. De plus, il s'agit d'une modalité non invasive et non ionisante donc sans danger pour le patient, simple et rapide d'utilisation et au matériel peu coûteux et transportable. Ces différents points en font une modalité d'imagerie très présente pour le diagnostic médical. Cependant, l'imagerie échographique offre un contraste faible, dû aux faibles variations des propriétés structurales des tissus, et ne donne pas d'information fonctionnelle, contrairement à l'imagerie optique.

1.4 Conclusion

L'imagerie PA est une modalité couplant l'imagerie optique et l'imagerie échographique. De par son principe de fonctionnement, elle présente les principaux avantages des deux modalités dont elle est issue, tout en dépassant certaines de leurs limites. En effet, la source d'excitation étant optique, ce sont les absorbeurs optiques qui vont engendrer un signal PA : le contraste obtenu en imagerie PA est le contraste élevé de l'optique.

L'excitation optique permet également d'obtenir des informations fonctionnelles sur les milieux traversés. Une fois le signal émis, celui-ci est reçu par des capteurs US qui déterminent la résolution de l'image PA produite. Or, la résolution des ultrasons est de quelques centaines de microns. De plus, la profondeur d'investigation est améliorée par rapport à l'imagerie tout optique puisque les photons n'ont que la moitié du trajet à effectuer et qu'ils peuvent être diffusés avant d'arriver au niveau de l'absorbeur. Le retour jusqu'au capteur est effectué par l'onde acoustique, moins atténuée que la lumière dans les tissus biologiques.

Ainsi, l'imagerie PA est non ionisante et non invasive et permet une grande variété d'applications cliniques. Elle constitue par ailleurs une modalité complémentaire de l'imagerie US, qui est actuellement largement utilisée dans le domaine du diagnostic médical. Ces atouts rendent l'imagerie PA très intéressante pour le diagnostic clinique. Dans le but d'étudier cette possibilité, un système d'imagerie PA a été développé et caractérisé dans le cadre de cette thèse afin d'évaluer les performances de cette modalité d'imagerie sur fantômes. Ses évolutions en vue d'un transfert clinique et son application à l'athérosclérose seront également présentées dans ce manuscrit.

Développement d'un système expérimental d'imagerie photoacoustique

Compte tenu des performances annoncées et de ses avantages par rapport aux autres techniques d'imagerie existantes, l'imagerie PA a connu un intérêt croissant ces deux dernières décennies. En conséquence, une grande diversité de systèmes expérimentaux et plusieurs systèmes commerciaux ont été développés pour la production d'images PA en imagerie médicale. Cette variété est majoritairement due au fort développement technologique, offrant un panel important de systèmes d'excitation optique et de détection US.

Dans ce contexte, une plateforme expérimentale d'imagerie PA a été mise en place dans le cadre de la thèse, permettant le développement de nouveaux protocoles. Après un bref récapitulatif des types de systèmes existant, les différents éléments de la plateforme développée dans le cadre de cette étude seront explicités, tout comme la reconstruction des signaux acquis.

2.1 Les systèmes d'imagerie PA

Les systèmes d'imagerie PA existants peuvent être regroupés en deux catégories : la tomographie PA (PAT) et la microscopie PA (PAM). Les variations d'un système à l'autre, dans chacune de ces deux catégories, sont essentiellement liées aux différents équipements utilisés plutôt qu'à des différences méthodologiques fondamentales [Beard, 2011].

La tomographie PA ou PAT est le mode d'imagerie PA le plus général [Wang, 2008].

Il s'agit également du type de système que nous avons choisi de mettre en place. Il utilise une illumination à large champ, en proche IR, de sorte à obtenir un volume illuminé relativement grand, de l'ordre de quelques cm^3 . La détection des signaux générés est ensuite effectuée par des capteurs US de tailles et géométries variables : transducteur unique ou sondes US linéaires, matricielles, cylindriques ou même sphériques. Les transducteurs uniques peuvent être déplacés mécaniquement de sorte à obtenir une image 3D du volume illuminé [Wang *et al.*, 2003]. Une détection optique des ondes US est également possible, en utilisant par exemple un film polymère interférométrique de Fabry-Perot [Zhang *et al.*, 2008] ou Mach-Zehnder [Paltauf *et al.*, 2007]. L'onde US arrivant sur le film module son épaisseur optique et le changement de réflectivité est converti en pression.

La microscopie PA ou PAM consiste à utiliser soit un capteur US focalisé, soit un faisceau laser focalisé, qui balaye mécaniquement la zone à imager, chaque détection donnant une image 1D. La résolution spatiale des images acquises dépend de l'option choisie. Si le transducteur US est focalisé, le système est dit AR-PAM (Acoustical Resolution PA Microscopy) car les résolutions axiales et latérales proviennent des US. Dans le cas où le faisceau laser est focalisé, le système est appelé OR-PAM (Optical Resolution PA Microscopy) puisque la résolution, dans le sens de la propagation, est donnée par l'optique [Wang and Hu, 2012]. La PAM est le plus souvent limitée à quelques millimètres d'exploration.

Les applications cliniques de l'imagerie PA sont variées et concernent principalement le cancer du sein (PAT) [Kruger *et al.*, 2000, Piras *et al.*, 2010], l'imagerie de la peau ou des tissus sous-cutanés (PAT et AR-PAM) [Niederhauser *et al.*, 2005, Favazza *et al.*, 2011], l'ophtalmologie et en particulier les maladies affectant la rétine (OR-PAM) [Jiao *et al.*, 2010, Silverman *et al.*, 2010] ou encore l'athérosclérose (PAT) [Jansen *et al.*, 2011, Allen *et al.*, 2012]. Outre le diagnostic, cette modalité est également utilisée comme outil de contrôle, notamment lors de traitements par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) [Funke *et al.*, 2009].

Dans un contexte de diagnostic clinique, la PAT offre plus de possibilités en permettant d'atteindre des profondeurs de plusieurs centimètres dans les tissus. En particulier, une telle profondeur rend possible la visualisation de l'artère carotide par voie cutanée dans le cas d'une application à l'athérosclérose. Un système d'imagerie PA de type PAT, couplé à un système d'échographie, a été mis en place afin d'évaluer les performances des imageries PA et PAUS (PA + échographie) à des fins de transfert clinique et d'aide au diagnostic.

2.2 Description générale du système expérimental développé dans le cadre de la thèse

Un faisceau laser pulsé et monochromatique est envoyé sans focalisation sur le milieu à imager à l'aide de miroirs. L'énergie lumineuse est transmise dans le milieu jusqu'à la zone d'intérêt qui génère une onde US par effet PA. Cette onde se propage dans toutes

les directions jusqu'à atteindre la surface du milieu. La sonde échographique est placée de manière à observer cette zone d'intérêt, soit en transmission directe par rapport à l'excitation laser, soit perpendiculairement à celle-ci. Les signaux RF reçus par la sonde, alors en écoute passive, sont ensuite enregistrés par le module d'acquisition puis transférés afin d'être reconstruits. Le système permet également de réaliser des acquisitions échographiques (en mode B) pour obtenir des informations structurales et positionner au mieux la sonde échographique. Cette plateforme d'imagerie PA peut donc être décomposée en deux parties principales : l'excitation optique et la réception acoustique. La Figure 2.1 présente une vue d'ensemble de la plateforme.

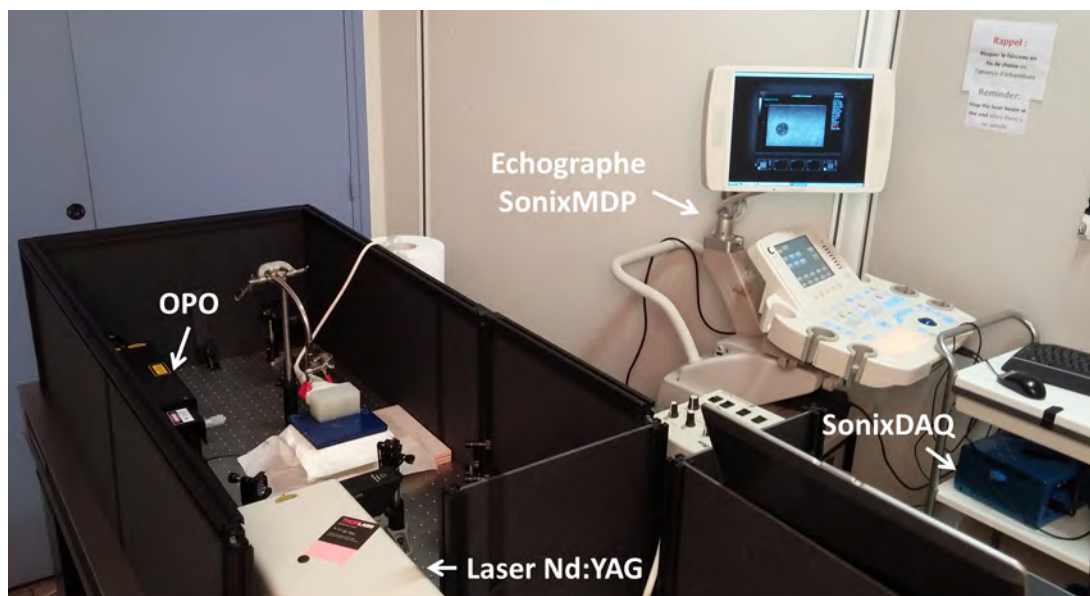


FIGURE 2.1 – Vue d'ensemble de la plateforme développée dans le cadre de la thèse.

2.3 Excitation optique

Le paramètre clé concernant l'excitation optique est la longueur d'onde du faisceau incident. En effet, celle-ci va déterminer quels éléments du milieu - quels absorbeurs optiques - vont émettre un signal PA et seront donc imagés. La fenêtre de longueurs d'ondes typiquement utilisée pour les tissus biologiques se situe dans le proche infrarouge, entre 700 nm et 1100 nm (cf section 1.1.1). La variété de longueurs d'onde permet ainsi de diversifier les éléments ciblés et de différencier les composants d'un milieu [Razansky *et al.*, 2007]. Pour cela, une illumination *multispectrale* est nécessaire. Cela consiste à exciter le milieu à différentes longueurs d'onde optique correspondant à des points d'intérêt du spectre d'absorption des éléments ciblés. En comparant le signal PA émis à chaque longueur d'onde et les spectres d'absorption, il est possible de différencier les absorbeurs.

L'excitation lumineuse doit être pulsée avec une durée d'impulsion qui respecte les

conditions de confinement énoncées section 1.2.2. Ces conditions sont réunies dans le cas d'impulsions de l'ordre de la dizaine de nanoseconde. Enfin, la puissance fournie par le système laser doit être suffisante pour permettre une excitation satisfaisante des absorbeurs à imager, situés à quelques centimètres de profondeur.

2.3.1 Source laser

La source d'illumination utilisée est un laser pulsé Nd:YAG (Quanta-Ray INDI Series de Spectra-Physics, Santa Clara, USA - données constructeur en annexe A.1) de longueur d'onde d'émission 1064 nm. Il génère des impulsions de l'ordre de la nanoseconde à la fréquence de 10 Hz et à la puissance maximale de 200 mJ par impulsion soit 2 W. Le laser est équipé d'un tripleur de fréquence (générateur d'harmoniques) permettant d'obtenir un faisceau à 355 nm venant alimenter un oscillateur paramétrique optique (OPO). Ces deux équipements sont visibles Figure 2.2.



FIGURE 2.2 – Photographie de l'équipement laser : laser de pompe Nd:YAG (à gauche) et OPO (à droite). Le faisceau à 355 nm alimentant l'OPO est entouré d'un tube, pour des raisons de sécurité. L'OPO est contrôlé par ordinateur.

Cet OPO (versaScan, Spectra-Physics, Santa Clara, USA - données constructeur en annexe A.2) permet d'accéder à une plus large gamme de longueurs d'onde grâce à un processus de conversion paramétrique similaire à la génération d'harmoniques : un cristal non-linéaire, ici du BaB_2O_4 (BBO), convertit les faisceaux de haute énergie (onde de pompage) et donc de faibles longueurs d'ondes (λ_p) en deux faisceaux de plus basse énergie, c'est-à-dire de plus hautes longueurs d'ondes, appelés signal (λ_s) et idler (λ_i). Les énergies et les fréquences se conservent, de sorte que :

$$\frac{1}{\lambda_p} = \frac{1}{\lambda_s} + \frac{1}{\lambda_i} \quad (2.1)$$

Les fréquences dépendent de l'angle formé par le vecteur d'onde de l'onde incidente et l'axe du cristal : la rotation du cristal autour de son axe permet de modifier les lon-

guez d'onde des signaux de sortie. Cette rotation est contrôlée par ordinateur (logiciel ScanMaster, GWU-Lasertechnik). La gamme de longueurs d'ondes accessible s'étend de 410 nm à 2,55 μm . Les longueurs d'onde utilisées pour ce système d'imagerie s'étendent de 700 à 1200 nm dans le visible et proche IR. La durée des impulsions est d'environ 6 ns, à 10 Hz, avec un rendement en énergie de 40% maximum (dépendant de la longueur d'onde) partagée entre les deux signaux.

Ainsi, dans sa configuration initiale, le laser de pompe sort le faisceau triplé en fréquence à 355 nm alimentant l'OPO et le résiduel des deux faisceaux à 1064 nm et 532 nm sont piégés. En enlevant ce piège il est possible d'accéder aux faisceaux haute puissance à 532 nm et 1064 nm en sortie du Nd:YAG (Figure 2.3). Un miroir dichroïque permet ensuite de séparer les deux longueurs d'ondes.



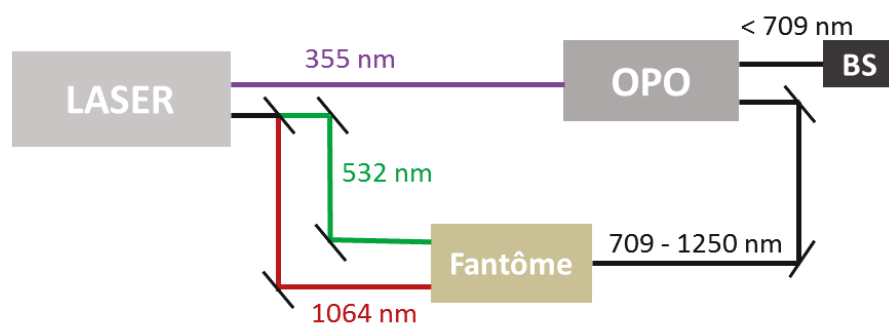
FIGURE 2.3 – Faisceaux générés par le Nd:YAG : (a) configuration initiale, (b) récupération des faisceaux à 532 et 1064 nm. Le bloc HG représente le générateur d'harmoniques ou tripleur de fréquence et BS le piège permettant d'arrêter le faisceau.

De cette manière, trois sources laser sont accessibles simultanément, dont une à longueur d'onde variable. À l'aide de miroirs, la source laser choisie est dirigée vers le milieu à imager tandis que les deux autres sont arrêtées à l'aide d'absorbeurs adaptés (Figure 2.4). Le système laser génère également un signal de synchronisation (accompagnant le déclenchement du Q-switch du laser) sous la forme d'un signal créneau positif à 5V (rapport cyclique de 5%) permettant de déclencher les acquisitions à l'instant de l'émission des impulsions laser. Il n'est pas nécessaire que le système soit compact pour la validation sur fantômes. Cela sera toutefois nécessaire pour une utilisation clinique.

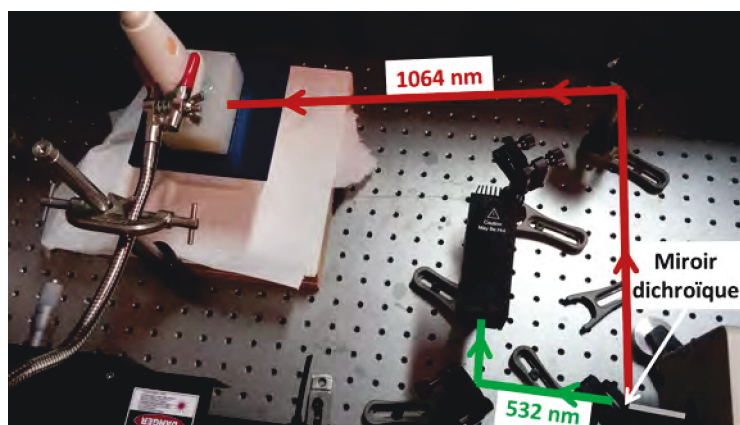
2.3.2 Exposition Maximale Permise

L'imagerie optique et donc l'imagerie PA est soumise à certaines régulations en ce qui concerne la quantité d'énergie lumineuse pouvant être transmise aux tissus vivants. Des réglementations existent pour les utilisateurs de faisceaux laser et peuvent être considérées pour l'utilisation de faisceaux lumineux sur des tissus biologiques. Ces limitations sont fournies par l'ANSI (American National Standards Institute) et l'AFNOR (Association Française de Normalisation) avec les normes NF EN 60 825.1 ET NF EN 60 825.2.

Ces réglementations définissent une *Exposition Maximale Permise* (EMP) pour l'œil et la peau, qui dépend de la longueur d'onde, de la durée d'exposition et de la surface exposée. La Table 2.1 fournit les valeurs pour la peau dans le spectre visible et proche IR.



(a)



(b)

FIGURE 2.4 – (a) Faisceaux laser accessibles sur la plateforme. Les faisceaux à 532 et 1064 nm sont séparés à l'aide d'un miroir dichroïque puis dirigés vers le fantôme à imager à l'aide de miroirs plans. Le faisceau à 355 nm alimente l'OPO qui le sépare en deux faisceaux de longueurs d'onde variable. Le faisceau correspondant aux longueurs d'ondes supérieures à 709 nm est renvoyé vers le milieu à imager. (b) Photographie du montage : les faisceaux à 532 et 1064 nm sont séparés à l'aide d'un miroir dichroïque et dirigés vers le fantôme. Le faisceau non utilisé (ici à 532 nm) est bloqué.

Dans le cas d'un laser pulsé visant des tissus autres que les yeux, l'énergie déposée doit respecter l'EMP cutanée pour chaque impulsion mais également pour la puissance moyenne. Par exemple, dans le cas d'un laser émettant des impulsions de 5 ns à 1064 nm, l'EMP est de 100 mJ.cm^{-2} par impulsion et de 1 W.cm^{-2} en puissance moyenne.

2.3.3 Aspect sécurité

Afin de produire un signal PA dans les tissus biologiques, le système laser choisi doit émettre dans le proche IR des impulsions courtes mais très énergétiques. Cela se traduit par des systèmes dits de classe 4, c'est-à-dire la classe de plus haut risque. La plateforme étant dédiée à mes recherches, j'ai dû mettre en place des mesures de protection assurant ma sécurité en tant qu'utilisatrice mais également celle des personnes évoluant dans l'environnement proche de la salle accueillant la plateforme. Les différentes mesures de

Longueur d'onde (nm)	EMP (mJ.cm ⁻²)	EMP (mJ.cm ⁻²)	EMP (mW.cm ⁻²)
	$10^{-9} \text{ s} \leq t < 10^{-7} \text{ s}$	$10^{-7} \text{ s} \leq t < 10 \text{ s}$	$t > 10 \text{ s}$
400-700	20	$1100 t^{0,25}$	200
700-1050	$20 \times 10^{-2} \frac{(\lambda-700)}{1000}$	$1100 \times 10^{-2} \frac{(\lambda-700)}{1000 t^{0,25}}$	$200 \times 10^{-2} \frac{(\lambda-700)}{1000}$
1050-1400	100	$5500 t^{0,25}$	1000

TABLE 2.1 – EMP cutanée dans la gamme de longueurs d'onde 400-1400 nm, t étant la durée d'exposition [Li and Wang, 2009].

protection ont été adaptées aux évolutions du système expérimental.

Mesures de protection collectives

Ces mesures sont destinées à protéger non seulement les utilisateurs mais aussi les personnes susceptibles d'entrer dans la pièce lorsque le laser est en fonctionnement. Il s'agit donc d'informer ces personnes sur les risques présents au moyen de divers affichages ainsi que d'un indicateur, sous la forme d'une lampe rouge, du fonctionnement ou non du laser. Dans la mesure du possible une paire de lunettes de protection laser est également laissée à l'extérieur de la porte. Des mesures doivent également être prises dans le cas où quelqu'un entrerait malgré tout dans la pièce, sans lunettes de protection, lorsque le laser est en fonctionnement. Pour cela, des enceintes opaques ont été installées afin de recouvrir l'ensemble des faisceaux laser.

Mesures de protection individuelles

En tant qu'utilisatrice du système laser, le port de lunettes de protection laser est indispensable en plus des mesures collectives citées précédemment. Le choix des lunettes de protection laser doit respecter la norme NF EN 207 en fonction des caractéristiques et de l'utilisation du matériel. Enfin, une formation sécurité sur les risques laser doit préalablement être suivie par tout utilisateur de l'équipement afin de prévenir au mieux les risques d'accidents.

2.4 Réception acoustique

2.4.1 Système SonixMDP

En ce qui concerne la réception des signaux acoustiques générés, la volonté d'aller *in fine* vers un système clinique nous a amenés à utiliser un échographe clinique de recherche,

c'est-à-dire un appareil pouvant être utilisé à l'hôpital. Parmi les échographes cliniques de recherche de CREATIS notre choix s'est porté sur le SonixMDP (Ultrasonix Corp., Vancouver, BC, Canada), Figure 2.5. Cet appareil peut être associé à différents types de sondes ultrasonores.

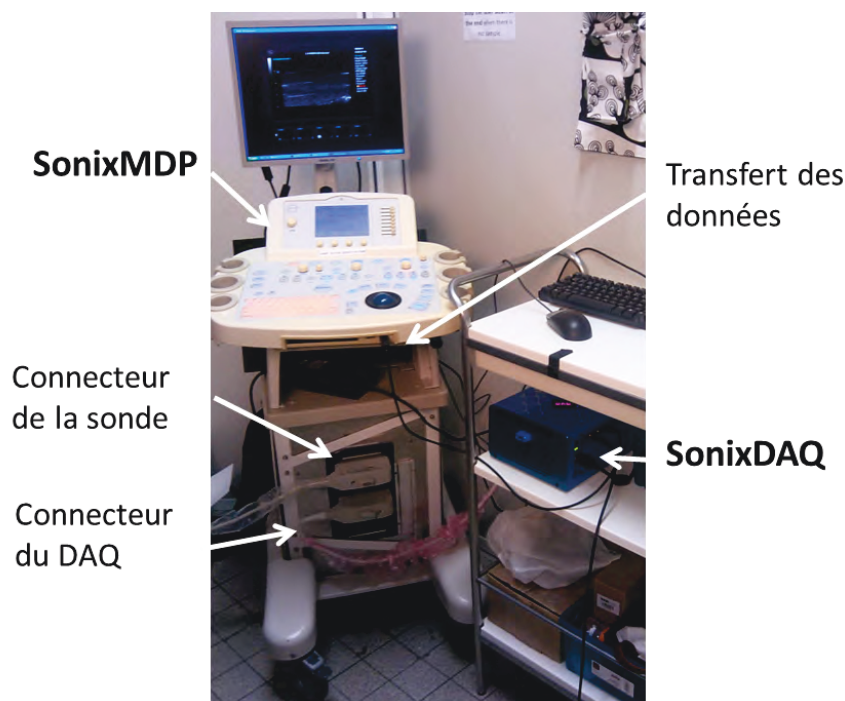


FIGURE 2.5 – Echographe SonixMDP et module d'acquisition SonixDAQ.

La principale sonde utilisée est une sonde linéaire composée de 128 éléments piézoélectriques (L14-5W/60, Prosonic Co., Ltd.). Elle possède une fréquence centrale de 7,5 MHz à - 6 dB en mode actif (émission/réception) et une bande passante fractionnelle de 80%. Ce système permet l'acquisition d'images échographiques classiques et de signaux PA. La réception de ces derniers se fait en écoute passive : la sonde ne transmet plus aucun signal US.

Le SonixMDP possède une fréquence d'échantillonnage de 40 MHz mais uniquement 32 voies de réception. Cela signifie qu'il faut 4 acquisitions pour réaliser une seule image (ou 4 aller-retours en mode actif). Puisque la lumière se déplace bien plus rapidement que les US, il nous faut acquérir les 128 voies en une seule fois (Figure 2.6). Pour cela nous utilisons un module d'acquisition complémentaire : le SonixDAQ (Ultrasonix Corp., Vancouver, BC, Canada), Figures 2.5 et 2.6. Ce module permet l'acquisition simultanée (en parallèle) des données brutes des 128 éléments de la sonde. Il conserve la fréquence d'échantillonnage de l'échographe et permet d'enregistrer jusqu'à 16 GB de données. Une connexion USB entre le SonixDAQ et le SonixMDP permet sa programmation et le transfert des données sur l'échographe.

Le module peut recevoir une synchronisation externe. Dans le cas de signaux PA, l'acquisition des signaux RF doit débuter avec l'émission des impulsions laser. Pour cela,

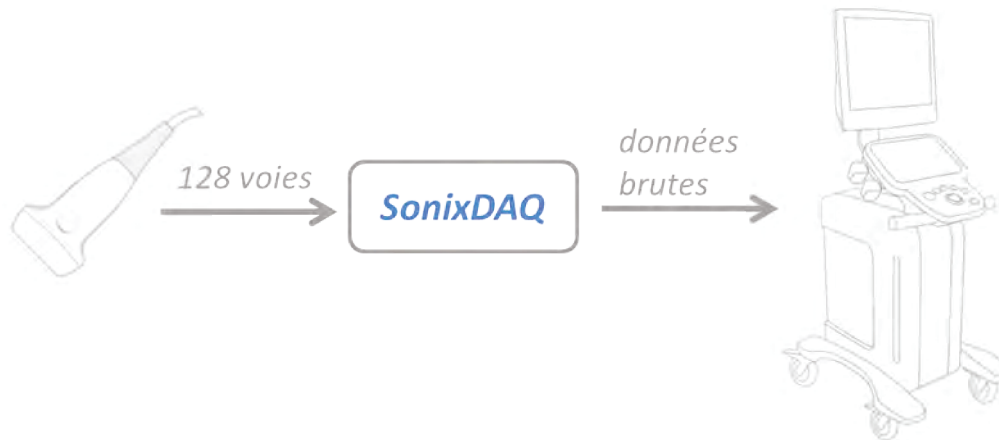


FIGURE 2.6 – Système d’acquisition : la sonde échographique reçoit le signal sur ses 128 éléments, le SonixDAQ réalise l’acquisition simultanée des 128 voies et transfère les données brutes à l’échographe via un câble USB.

le signal de synchronisation fourni par le laser est envoyé sur le SonixDAQ, permettant ainsi de démarrer l’acquisition avec un retard de $1 \mu s$ par rapport à la génération des signaux PA, ce qui correspond aux premiers 1,5 mm de profondeur.

L’intérêt majeur du SonixMDP est son utilisation en clinique qui permet de se rapprocher du transfert de l’imagerie PA à la clinique. Cependant, si certaines opérations plus amonts sont possibles, comme la récupération des données brutes acquises, peu de développements sont envisageables sur ce système et des sondes plus expérimentales ne sont pas compatibles. Pour ce type d’expérimentations, un autre système d’acquisition US est utilisé.

2.4.2 Système ULA-OP

Le système ULA-OP (Ultrasound Advanced Open Platform) est un échographe de recherche intégralement développé par le laboratoire MSDLab de l’Université de Florence, Italie, dans l’équipe de Piero Tortoli [Tortoli *et al.*, 2009]. Ce système, connecté à un simple ordinateur via un logiciel dédié et un câble USB, permet une grande flexibilité d’utilisation dans un format compact et portable. En effet les dimensions de cet appareil sont $34 \times 23 \times 14 \text{ cm}^3$ pour un poids de 5 kg (Figure 2.7). Il permet la transmission (TX) et l’acquisition (RX) d’ondes d’excitation spécifiques et permet l’application en temps réel de différents algorithmes de traitement élaborés.



FIGURE 2.7 – Echographe ULA-OP.

Ce système présente 64 canaux indépendants en TX/RX, une fréquence de transmission et bande passante de 1 à 16 MHz et un gain modulable. L'échographe est capable d'acquérir jusqu'à 1 GB de données brutes (radiofréquences ou RF) et différents algorithmes de traitement et de reconstruction sont proposés. Des algorithmes supplémentaires, développés sous Matlab, peuvent également être appliqués. Le statut recherche de ce système et la forte collaboration existant avec le MSDLab ont été à l'origine de nombreuses évolutions du système, notamment l'ajout d'une synchronisation externe. Cet ajout a permis l'utilisation du ULA-OP pour l'acquisition de signaux PA. Ce dispositif permet d'intercaler des acquisitions US ondes planes avec des acquisitions PA.

Cet échographe est principalement utilisé avec une sonde linéaire (LA523E, Esaote, Florence, Italie) possédant une fréquence centrale de 7,2 MHz à -6 dB en mode actif et une bande passante fractionnelle de 117%. Cette sonde est composée de 192 éléments piézoélectriques mais puisque le système ULA-OP est limité à de 64 canaux, seuls 64 éléments de la sonde sont utilisés lors d'une acquisition en mode passif. Il est cependant possible de décaler les 64 éléments utilisés, correspondant à un tiers de l'ensemble des transducteurs, et d'associer les trois acquisitions réalisées afin d'augmenter la fenêtre d'observation.

2.5 Formation des images

Les signaux acquis par l'échographe via la sonde US sont des signaux RF bruts formant une image dite RF. Dans le cas de la PA, les absorbeurs optiques, une fois illuminés par le laser, produisent des ondes US sphériques qui atteignent les divers éléments de la sonde à des instants différents. Il s'agit d'un modèle explosif. En supposant que la vitesse du son dans le milieu est constante, la réponse impulsionnelle de chaque absorbeur ponctuel est une parabole dont l'excentricité dépend de la profondeur de l'absorbeur. Chaque absorbeur est à l'origine d'une parabole sur l'image RF. Ces images sont difficilement interprétables et doivent être reconstruites pour une meilleure représentation du milieu imagé. Pour cela plusieurs méthodes de reconstruction existent. Les images affichées sont ensuite obtenues en effectuant un simple traitement sur ces images reconstruites. Cette section décrit brièvement différentes méthodes de reconstruction et explicite la méthode sélectionnée pour cette étude.

2.5.1 Méthodes de reconstruction ou formation de voies

De nombreux algorithmes ont été développés pour la reconstruction d'images US et sont donc applicables aux signaux PA avec leurs spécificités et leurs limitations. Différentes méthodes de reconstructions, applicables en 2D comme en 3D, sont présentées ici.

Les algorithmes de reconstruction exacte basés sur la transformée de Radon et une rétroprojection ou rétroprojection filtrée sont par exemple très performants mais coûteux en temps de calcul ce qui les rend peu intéressants dans le cas de l'imagerie médicale. Des

méthodes dites semi-analytiques présentent une alternative plus rapide [Rosenthal *et al.*, 2010].

En ce qui concerne la tomographie PA, le retournement temporel (ou *time reversal*) constitue une méthode de reconstruction intéressante. Celle-ci consiste à utiliser un modèle numérique du problème direct mais où le signal reçu est retourné puis propagé dans le milieu. Utilisé en premier lieu comme une technique de focalisation dans les milieux acoustiquement absorbants [Fink, 1992], cette méthode a ensuite été appliquée à la tomographie US [Xu and Wang, 2004] puis PA [Bossy *et al.*, 2006]. Cette technique s'adapte à différentes géométries de détection et à un milieu acoustiquement hétérogène. Cependant, le manque de modèles numériques rapides du problème direct en PA restreint l'utilisation de cette méthode de reconstruction à des milieux de densité et vitesse de propagation constantes.

Une autre technique, initialement développée pour les systèmes radar, est également utilisée pour l'imagerie US : la synthèse d'ouverture. Elle consiste à émettre via un seul élément de la sonde et d'acquérir les données sur tous les éléments. Cette opération est reproduite sur tous les éléments de la sonde de sorte à combiner les images de basse résolution et obtenir une image de haute résolution. Cette méthode présente l'avantage d'être applicable à tous les types de sondes US mais produit généralement des lobes de réseau pour des sondes structurées. Dans le cas de l'imagerie PA, puisque l'onde US n'est pas générée par le capteur, cette méthode s'apparente à du *delay-and-sum* [Deng *et al.*, 2011].

Enfin, les algorithmes de type *delay-and-sum* sont largement utilisés en imagerie US. Pour former une image des absorbeurs, les paraboles de l'image RF sont ramenées à leur apex. Cette opération est réalisée en sommant les amplitudes le long des trajectoires paraboliques, après une pondération représentant le retard avec lequel chaque signal est reçu, selon la profondeur de l'absorbeur [Montaldo *et al.*, 2009]. La Figure 2.8 schématise cette opération.

Pour les sondes linéaires, une méthode de reconstruction alternative, développée notamment par [Treeby and Cox, 2010], se base sur une approche de type Fourier : les échos initialement reçus par la sonde linéaire sont exprimés dans le domaine de Fourier et leur focalisation est réalisée par ré-échantillonnage du spectre. Les différents échantillonnages utilisés sont définis par :

$$\begin{cases} k_t & \in [0; \pi/dt] \\ k_x & \in [0; c\pi/dx] \\ k & = \sqrt{k_t^2 + k_x^2} \end{cases} \quad (2.2)$$

avec dt l'échantillonnage temporel, dx l'échantillonnage spatial latéral. Ainsi, pour chaque ligne spatiale du spectre, une interpolation est réalisée de l'axe k_t sur l'axe k . La Figure 2.9 représente les différentes étapes d'une reconstruction d'image par cette méthode.

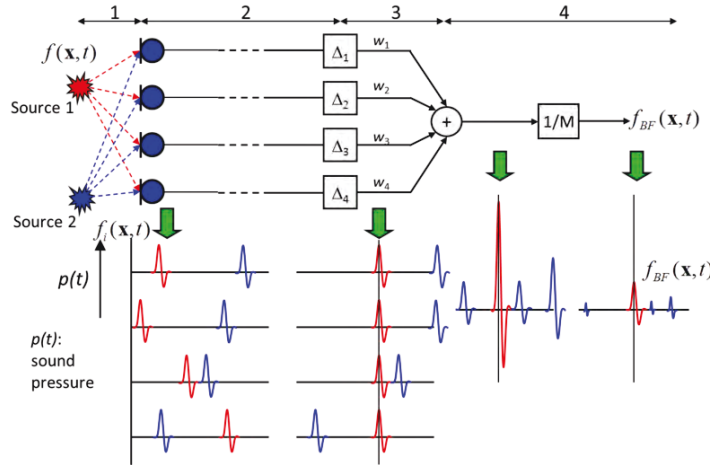


FIGURE 2.8 – Schématisation d'un algorithme de type *delay-and-sum* pour la reconstruction des signaux US émis par la source 1. *Source : www.acoustic-camera.com.*

Des études comparatives [Modgil and Rivière, 2009, Petschke and Rivière, 2013] montrent que la reconstruction, dans le domaine de Fourier, du signal PA est de meilleure qualité qu'avec des reconstructions basées sur des approches de retard temporel. Un autre avantage de cette reconstruction est sa rapidité de calcul et son implémentation temps-réel. Ces raisons nous ont poussés à choisir cette méthode de reconstruction pour la formation des images présentées dans ce manuscrit.

2.5.2 Affichage

Après reconstruction, un dernier traitement est appliqué sur l'image afin d'en faciliter l'interprétation : une détection de l'enveloppe. Il s'agit d'un traitement systématique sur les échographes. La méthode la plus répandue consiste à prendre le module de la transformée de Hilbert de chaque ligne de l'image reconstruite. Le résultat est visible Figures 2.9 (f) et 2.10.

2.5.3 Post-traitement

Différents traitements de post-traitement peuvent être effectués soit sur l'image RF, soit sur l'image mode B. Par exemple, un filtrage temporel (passe-bas, passe-haut, passe-bande) peut être appliqué à l'image RF avant reconstruction afin de supprimer des signaux parasites. L'affichage peut également être amélioré grâce à une compression logarithmique appliquée à l'image mode B (cf Figure 2.10) ou un seuillage réalisé en imposant la dynamique de l'image.

Compte tenu de la qualité des images PA réalisées sur fantômes, et notamment de leur faible niveau de bruit, seul un moyennage sur plusieurs acquisitions sera réalisé dans les divers travaux présentés ici. Aucun traitement supplémentaire n'a été appliqué.

2.6 Conclusion

Un système d'imagerie PA a été mis en place et permet également l'acquisition d'images échographiques. Le choix des équipements permet une excitation multispectrale ainsi qu'une profondeur d'investigation théorique de plusieurs centimètres. La configuration initiale permet de réaliser les premiers essais sur fantômes afin de mieux cerner les possibilités offertes par cette plateforme. Ses performances doivent à présent être étudiées afin d'évaluer les applications possibles du système et notamment l'éventualité d'un transfert clinique. Cette étude de performances est réalisée sur fantômes, c'est-à-dire sur des objets conçus par nos soins et possédant des propriétés similaires aux tissus biologiques. Le chapitre suivant décrit la conception et les propriétés de ces objets qui seront utilisés dans les différentes études présentées dans ce manuscrit.

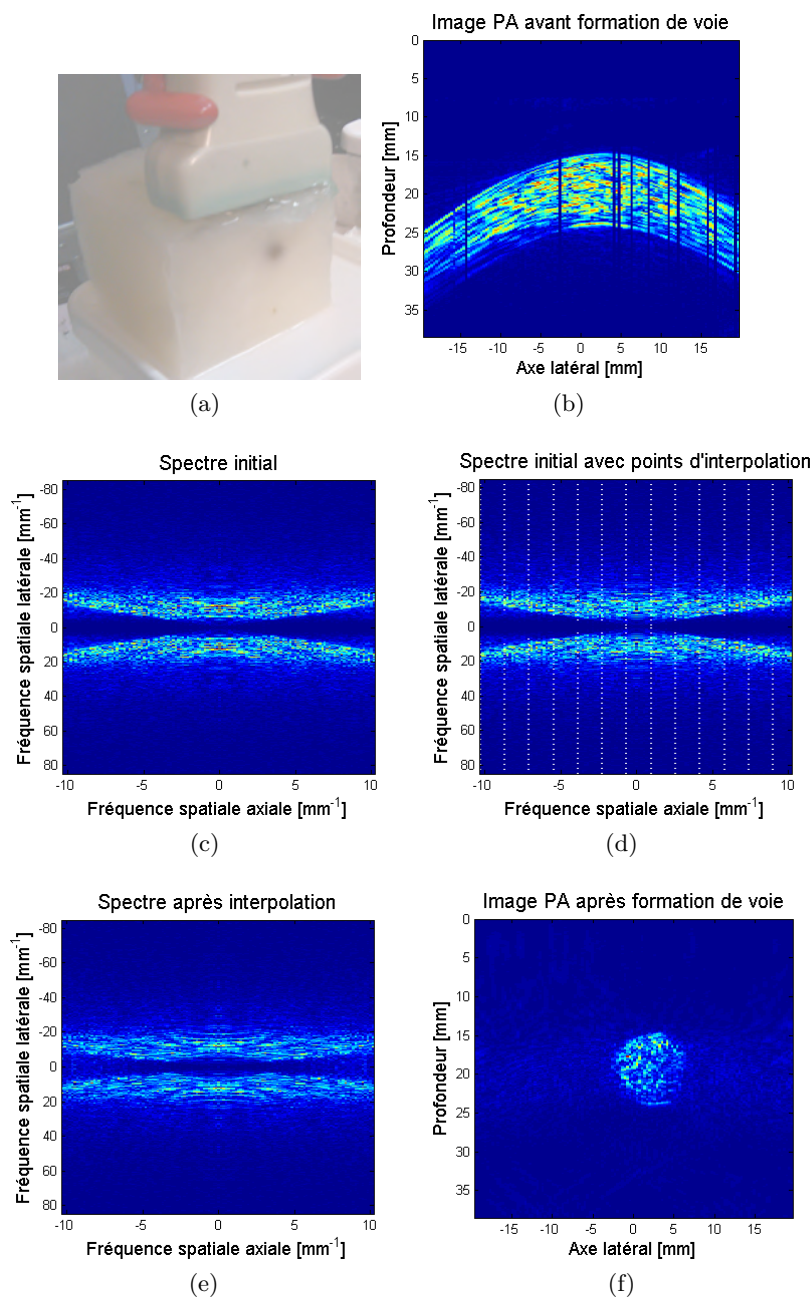


FIGURE 2.9 – Etapes réalisées lors de la reconstruction d'une image RF par la méthode dans le domaine de Fourier. (a) Fantôme et sonde US utilisés pour l'acquisition de l'image brute, (b) image acquise ou image RF, (c) spectre de l'image initiale, (d) points d'interpolation, (e) spectre de l'image après interpolation, et (f) image finale obtenue.

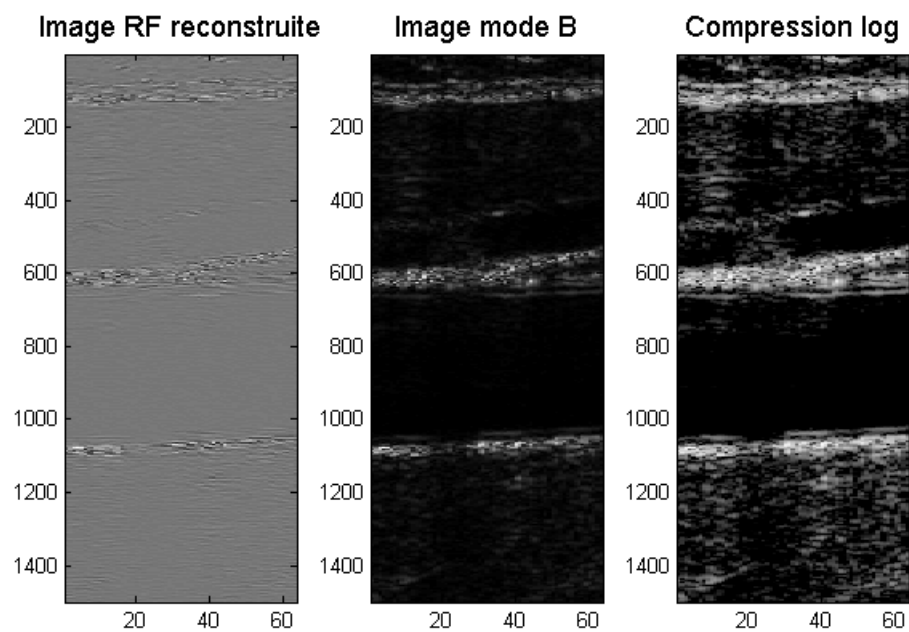


FIGURE 2.10 – Exemple de traitements appliqués sur une acquisition échographique de carotide : image RF, image mode B et application d’une compression logarithmique.

Conception de fantômes calibrés pour l'imagerie photoacoustique

Les fantômes sont des objets artificiels de géométrie et de composition maîtrisées utilisés en imagerie médicale notamment pour le développement et la caractérisation de nouveaux systèmes d'imagerie et de nouveaux protocoles. Ces objets constituent des imitations de tissus biologiques en reproduisant certaines de leurs propriétés. Par conséquent, les paramètres à reproduire dans ces fantômes dépendent de la modalité d'imagerie utilisée et de l'étude à réaliser. Par exemple, des fantômes de référence existent en échographie et permettent le réglage des équipements comme le CIRS modèle 054G5 [CIRS, 2013]. Cependant, compte tenu de la diversité des systèmes existants pour l'imagerie PA, un fantôme de référence unique n'existe pas pour cette modalité. Il est toutefois possible de concevoir des fantômes au sein du laboratoire à l'aide de procédés simples et bien maîtrisés, permettant ainsi un contrôle des propriétés et de la géométrie des structures.

Ce chapitre présente les principaux matériaux et procédés de fabrication utilisés pour la conception de fantômes pour l'imagerie PA, ainsi que la caractérisation des principales propriétés cherchant à être reproduites par ces structures.

Ainsi, des études de faisabilité peuvent être réalisées sur de tels objets conçus spécifiquement pour reproduire le ou les paramètres d'intérêt. Différents fantômes seront notamment utilisés afin d'évaluer les performances du système d'imagerie mis en place. Leur géométrie peut également être adaptée : une forme cylindrique sera par exemple adoptée pour l'étude sur l'artère carotide, afin d'imiter la géométrie d'un cou humain.

3.1 Paramètres

Dans le cas de l'imagerie PA, les propriétés optiques et acoustiques sont à prendre en compte. En particulier, l'absorption et la diffusion optiques sont deux paramètres clés dans la réalisation d'un fantôme pour cette modalité d'imagerie. Ces deux coefficients sont en effet directement liés à la quantité d'énergie optique qui atteint l'absorbeur et à l'amplitude du signal PA qui sera ensuite produit par ce dernier. Les valeurs des coefficients d'absorption et de diffusion optiques rencontrées dans les tissus biologiques dans le visible et proche IR sont typiquement comprises entre $0,1$ et 10 cm^{-1} pour μ_a et environ 100 cm^{-1} pour μ_s avec $g \approx 0,9$ soit $\mu'_s \approx 10 \text{ cm}^{-1}$ [Xu and Wang, 2006].

De plus, ces fantômes doivent représenter les principales propriétés acoustiques des tissus, à savoir la vitesse de propagation des US dans le milieu et, si nécessaire, son atténuation et sa diffusion acoustiques. Les valeurs rencontrées pour les tissus biologiques sont typiquement $c = 1480\text{-}1540 \text{ m.s}^{-1}$ pour la vitesse de propagation, $\alpha = 0,5 - 3,3 \text{ dB.cm}^{-1}.\text{MHz}^{-1}$ pour l'atténuation et entre 10^{-5} et $10^{-1} \text{ cm}^{-1}.\text{sr}^{-1}$ pour la diffusion acoustique [Cook et al., 2011].

De ce fait, un fantôme conçu pour l'imagerie PA est un fantôme bimodalité et convient également à l'imagerie échographique. Ainsi, des images PA et US seront réalisées sur le même fantôme à l'aide du système expérimental mis en place.

3.2 Matériaux

Le matériau principal, faisant office de milieu environnant pour les absorbeurs, doit imiter les propriétés acoustiques des tissus biologiques. En effet, seuls les US donnent des informations sur la structure de l'objet. Différents matériaux sont classiquement utilisés pour les fantômes destinés à l'imagerie échographique [Culjat et al., 2010]. Parmi eux se trouvent l'agar et l'alcool polyvinylique [Zell et al., 2007], également appelé cryogel ou PVA. Ces deux composants se présentent sous forme de grains qui sont mélangées à l'eau à différentes proportions, permettant ainsi d'ajuster leurs propriétés acoustiques.

3.2.1 Conception des fantômes

Agar

L'agar (Agar agar 05040, Fluka, Sigma-Aldrich) est typiquement utilisé à la proportion de 4% de la masse totale pour une vitesse de propagation des US de 1475 m.s^{-1} (cf section 3.4.1). Le volume d'eau souhaité, contenu dans un bécher, est chauffé à 65° C sur une plaque chauffante tournante. La poudre d'agar est ensuite ajoutée et mélangée au volume d'eau à l'aide d'un agitateur magnétique. D'autres compléments (cf section 3.2.2) peuvent également être ajoutés à cette étape. Le mélange est alors porté à 80° C pendant 20 min, jusqu'à épaississement. Une fois prêt, le mélange est versé dans le moule souhaité

puis placé au réfrigérateur plusieurs heures. Une fois entièrement solidifié, le fantôme peut être démoulé et conservé dans l'eau et au frais afin d'éviter son dessèchement et des développements bactériologiques. Les fantômes en agar sont rapides à réaliser mais ils sont relativement fragiles et ne se conservent qu'une dizaine de jours en moyenne.

PVA

Le PVA (Polyvinyl Alcohol, Sigma Aldrich, MW 85,000 - 124,000) est un polymère utilisé sous forme de poudre, généralement à une proportion de 10% de la masse totale. Le processus de fabrication débute de la même manière que pour l'agar : un volume d'eau, contenu dans un bécher, est chauffé sur une plaque chauffante tournante jusqu'à 80 ° C. Les grains de PVA sont ensuite ajoutés progressivement à l'eau et mélangés à l'aide d'un agitateur magnétique. D'autres compléments peuvent également être ajoutés à cette étape. Le tout est maintenu à température pendant une heure environ, jusqu'à dissolution des grains de PVA afin d'obtenir un mélange homogène. Une fois prêt, le mélange est versé dans le moule souhaité puis placé au congélateur pour plusieurs cycles de congélation/décongélation. Chaque cycle est constitué de 12 heures de congélation suivies de 12 heures de décongélation. Le nombre de cycles influe sur la vitesse de propagation des US dans le milieu et le coefficient de diffusion optique. Pour 10% de PVA et 5 cycles, la vitesse de propagation des US est de 1515 m.s^{-1} et le coefficient de diffusion optique du milieu est environ $\mu'_s = 3 \text{ cm}^{-1}$ à 900 nm (cf section 3.4). Les fantômes de PVA sont également conservés dans l'eau et au frais. Leur conception est plus fastidieuse mais ils sont résistants et se conservent plusieurs mois.

3.2.2 Compléments

Les propriétés optiques et acoustiques, essentiellement les coefficients de diffusion acoustique et optique, peuvent être modifiées par l'ajout de compléments dans le matériau de base du fantôme. D'un point de vue acoustique, l'ajout de poudre de silice dans le matériau principal permet d'augmenter le nombre de diffuseurs acoustiques présents dans le milieu, et donc son échogénéicité, sans affecter la vitesse de propagation [Cook *et al.*, 2011]. Deux compléments peuvent également être ajoutés pour augmenter la diffusion optique du milieu : la poudre d'oxyde de titane (TiO_2) [Firbank and Delpy, 1993] ou l'intralipide-10% [Staveren *et al.*, 1991, Flock *et al.*, 1992]. Par exemple pour une dilution à 10% d'intralipide-10%, un coefficient de diffusion réduit à 1064 nm de $7,5 \text{ cm}^{-1}$ [Royston *et al.*, 1996] est obtenu.

3.3 Absorbeurs optiques

Les fantômes réalisés pour l'imagerie PA doivent contenir des absorbeurs optiques qui vont être les éléments visibles par cette modalité. Les matériaux précédemment décrits

ont une absorption optique négligeable (cf section 3.4.2), ce qui permet d'intégrer des éléments absorbants à ces blocs. Ces éléments absorbant peuvent être de deux sortes : soit il s'agit d'éléments rigides déjà existants (aiguille, mine de graphite, fil, tube), soit il s'agit d'inclusions teintées fabriquées au laboratoire. Les absorbeurs appartenant à la première catégorie peuvent être ajoutés au bloc principal après la fabrication de ce dernier - c'est le cas des aiguilles et des mines de graphite (Figure 3.1) - ou placés dans un moule où le milieu environnement est ensuite coulé - c'est le cas des fils et tubes (Figure 3.2). Une dernière possibilité consiste à utiliser des absorbeurs non solides, comme les lipides. Pour cela, il est possible de créer des cavités dans le fantôme brut afin d'y introduire ces absorbeurs.



FIGURE 3.1 – Blocs de PVA 10% - 5 cycles dans lesquels ont été placées (a) une aiguille et (b) une mine de graphite.

3.3.1 Inclusions teintées

Les inclusions absorbantes sont constituées d'agar ou de PVA. Le procédé de fabrication est similaire à celui du milieu principal avec l'ajout de colorants calibrés au volume d'eau initial et différents moules permettent d'obtenir la forme et la taille d'inclusions souhaitées. Celles-ci sont réalisées un jour avant le milieu environnant, afin d'être suffisamment solides et de pas se mélanger à ce dernier. Le milieu environnant est ensuite coulé dans le moule où ont été préalablement disposés les absorbeurs selon la géométrie voulue (Figure 3.2). Ce procédé permet notamment d'éviter la présence d'air entre les inclusions et le milieu. Des compléments peuvent également être ajoutés aux inclusions afin d'en modifier les propriétés.

3.3.2 Colorants

Pour la fabrication d'inclusions teintées, deux types de colorants sont utilisés : des encres ou des pigments. Les encres sont diluées au volume d'eau initial auquel est ajouté l'agar ou le PVA. Les pigments, présents sous forme de poudres, peuvent être dilués dans

l'eau ou ajoutés au mélange homogène. Ils sont dosés en proportion de la masse totale du fantôme. L'encre de Chine est un colorant de choix pour la fabrication de fantômes pour l'imagerie optique ou PA [Ninni *et al.*, 2010] qui présente l'avantage d'être un bon absorbeur optique sur tout le spectre visible et le proche IR (cf Figure 3.5 (a)).

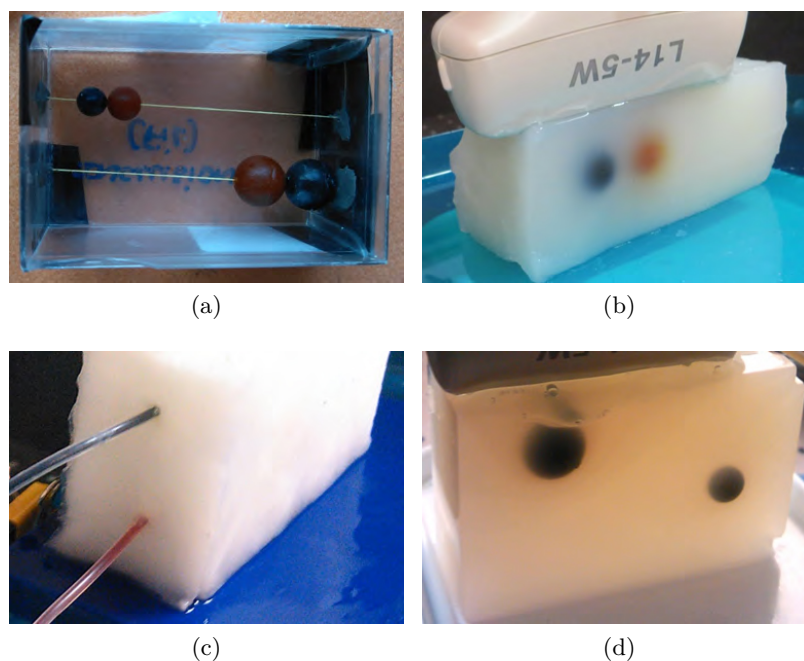


FIGURE 3.2 – Fantômes réalisés au laboratoire : (a), (b) inclusions sphériques d'agar et pigments dans de l'agar, (c) tubes remplis d'encres colorées dans un fantôme de PVA et (d) inclusions d'agar teintées à l'encre de Chine.

3.4 Caractérisation des fantômes

Les propriétés des tissus biologiques qui sont imitées et qui doivent, par conséquent, être vérifiées sont essentiellement la vitesse de propagation des US dans le milieu et les coefficients d'absorption et de diffusion optiques. L'atténuation acoustique est également un paramètre d'intérêt mais qu'il est plus difficile de caractériser. Cette section décrit les méthodes employées pour la caractérisation des différents matériaux et les résultats obtenus.

3.4.1 Détermination de la vitesse de propagation des US

Principe de la mesure

La méthode consiste à mesurer le temps mis par une onde US pour se propager sur une distance donnée dans de l'eau puis à mesurer cette même durée après ajout du matériau à caractériser sur le trajet de l'onde, comme représenté Figure 3.3 [Diarra, 2010]. Grâce à

la différence de temps de propagation et à la longueur du matériau traversé, il est possible de retrouver la vitesse de propagation des US dans ce matériau, la vitesse de propagation dans l'eau étant connue à température donnée.

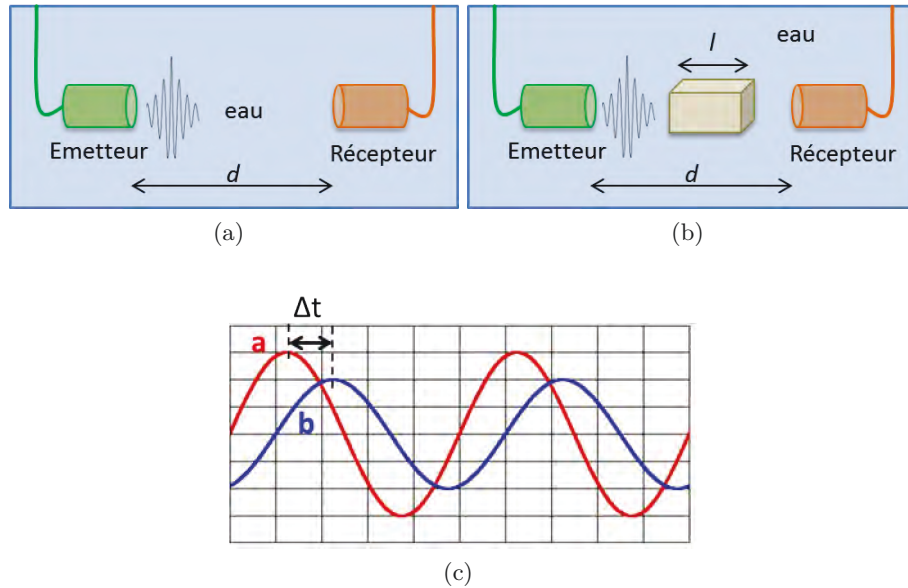


FIGURE 3.3 – Propagation de l'onde dans l'eau (a) sans le fantôme puis (b) après ajout de celui-ci et (c) décalage temporel observable.

Les temps de propagation de l'onde avant et après ajout du fantôme peuvent s'exprimer de la manière suivante :

Temps de parcours dans l'eau (sans le fantôme) :

$$t_1 = \frac{d}{c_{eau}} \quad (3.1)$$

Temps de parcours avec le fantôme :

$$t_2 = \frac{d-l}{c_{eau}} + \frac{l}{c_{fantôme}} \quad (3.2)$$

avec d la distance entre l'émetteur et le récepteur, l l'épaisseur du fantôme traversée par l'onde tel que $l < d$, c_{eau} et $c_{fantôme}$ respectivement les vitesses de propagation des US dans l'eau et dans le fantôme.

Le décalage temporel, pouvant être négatif, peut s'exprimer de la manière suivante :

$$\Delta t = t_2 - t_1 = l \left(\frac{1}{c_{fantôme}} - \frac{1}{c_{eau}} \right) \quad (3.3)$$

Ainsi, par une mesure de ce décalage temporel nous obtenons une relation simple entre

l'épaisseur du fantôme et les deux vitesses de propagation :

$$c_{fantôme} = \left(\frac{\Delta t}{l} + \frac{1}{c_{eau}} \right)^{-1} \quad (3.4)$$

La vitesse de propagation des US dans l'eau peut être déterminée expérimentalement à partir du temps de propagation et la distance séparant l'émetteur et le récepteur mais il existe des expressions analytiques fiables permettant d'obtenir cette valeur. Pour une température comprise entre 15 ° C et 35 ° C, l'expression suivante peut être utilisée, avec une erreur de seulement 0,18 $m.s^{-1}$ [Lubbers and Graaff, 1998] :

$$c_{eau} = 1405,03 + 4,624 T - 3,83.10^{-2} T^2 \quad (3.5)$$

avec T la température en degré ° C.

Montage expérimental

Cette mesure peut être réalisée à l'aide d'une sonde US en tant qu'émetteur et d'un hydrophone en tant que récepteur, placés en vis-à-vis dans une cuve remplie d'eau tel que le montre la Figure 3.4.

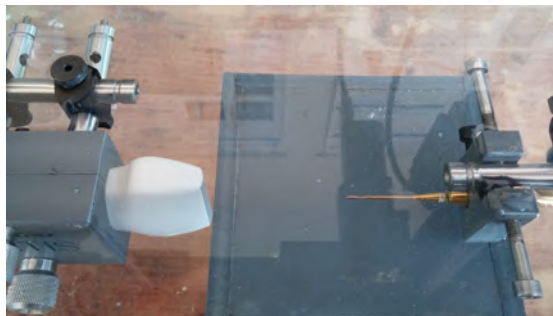


FIGURE 3.4 – Disposition de l'émetteur et du récepteur.

L'onde US est émise par l'échographe de recherche ULA-OP décrit section 2.4.2 au moyen d'une sonde linéaire. Un signal focalisé de 4 MHz est transmis simultanément par 64 éléments de la sonde. Le signal reçu par l'hydrophone et le signal de synchronisation de l'échographe sont envoyés sur un oscilloscope (2GHz, LeCroy 937-4L), ce second signal permettant de marquer le moment de l'envoi de l'impulsion, qui sert de repère. Le décalage temporel est calculé par détection des maxima des sinusoides et moyennage des valeurs obtenues. Cette détection est réalisée via un programme développé par B. Diarra à CREATIS [Diarra, 2010].

Les dimensions des fantômes sont mesurées au pied à coulisse et la température de l'eau est vérifiée à l'aide d'un thermomètre. Les acquisitions ont été réalisées dans une eau comprise entre 21 et 22 ° C. Pour chaque fantôme, au moins deux mesures sont réalisées sans le fantôme et avec celui-ci. Les mesures de vitesses obtenues sont ensuite moyennées.

L'erreur sur les valeurs de vitesses provient principalement de la précision du thermomètre, comme cela est visible équation (3.6).

$$\frac{\Delta c_{\text{fantôme}}}{c_{\text{fantôme}}} = \frac{\Delta(\Delta t)}{\Delta t} + \frac{\Delta l}{l} + \frac{\Delta c_{\text{eau}}}{c_{\text{eau}}} \approx \frac{\Delta T}{T} \approx 1\% \quad (3.6)$$

En effet, la précision sur l est de 0,002 mm et l'incertitude sur la mesure de Δt est également négligeable grâce à son automatisisation et la multiplication des points de mesure. L'incertitude de lecture de la température sur le thermomètre est estimée à 0,2 ° C.

Résultats

Agar

Trois blocs d'agar de proportion 4% ont été caractérisés. Deux d'entre eux sont teintés à l'aide d'encre de Chine. La première concentration est très faible, de l'ordre de 0,01%, correspondant à $\mu_a = 0,06 \text{ cm}^{-1}$ à 1064 nm, en négligeant l'absorption de l'agar. La seconde (environ 0,3%) correspond à $\mu_a = 1,7 \text{ cm}^{-1}$ à 1064 nm, équivalent à celui des lipides à 1200 nm. Les résultats obtenus sont présentés Table 3.1. Comme attendu, il peut être observé que l'ajout d'encre n'impacte pas la vitesse de propagation des US dans le milieu de manière significative. La vitesse moyenne pour l'agar 4% est de $1475 \pm 15 \text{ m.s}^{-1}$.

Concentration d'encre (%)	0	0,01	0,3
$l \text{ (mm)}$	$28,84 \pm 0,06$	$48,54 \pm 0,1$	$40,06 \pm 0,08$
$c \text{ (m.s}^{-1}\text{)}$	1476 ± 15	1476 ± 15	1474 ± 15

TABLE 3.1 – Mesures de vitesses dans l'agar 4%.

PVA

En ce qui concerne le PVA, deux concentrations ont été caractérisées, à savoir 10% - 5 cycles et 20% - 7 cycles de congélation. La première correspond aux fantômes classiquement utilisés et la seconde sera utilisée pour un fantôme spécifique à l'étude de l'athérosclérose, décrit section 7.2. Pour la première concentration, trois blocs dont deux teintés à l'encre de Chine ont été caractérisés. La première concentration est la même que pour l'agar, de l'ordre de 0,01%, correspondant à $\mu_a = 0,06 \text{ cm}^{-1}$ à 1064 nm, en négligeant l'absorption du PVA. La seconde (environ 0,13%) correspond à $\mu_a = 0,8 \text{ cm}^{-1}$ à 1064 nm, valeur typique des tissus biologiques à 1200 nm. Pour le PVA à 20%, deux blocs ont été caractérisés dont un teinté à 0,1%, ce qui correspond à $\mu_a = 0,6 \text{ cm}^{-1}$ à 1064 nm, équivalent à la peau à 1200 nm. Les résultats obtenus sont présentés tables 3.2 et 3.3. Cette fois encore, l'ajout d'encre n'impacte pas la vitesse de propagation des US dans le milieu de manière significative. Les vitesses moyennes sont de $1514 \pm 15 \text{ m.s}^{-1}$ pour le PVA 10% - 5 cycles et de $1548 \pm 15 \text{ m.s}^{-1}$ pour le PVA 20% - 7 cycles. L'évolution de la vitesse de propagation US dans

le PVA en fonction du nombre de cycles de congélation/décongélation a fait l'objet de plusieurs études [Fromageau *et al.*, 2007].

Concentration d'encre (%)	0	0,01	0,13
l (mm)	$45,80 \pm 0,09$	$44,56 \pm 0,09$	$45,70 \pm 0,09$
c ($m.s^{-1}$)	1512 ± 15	1514 ± 15	1517 ± 15

TABLE 3.2 – Mesures de vitesses dans le PVA à 10% - 5 cycles.

Concentration d'encre (%)	0	0,1
l (mm)	$47,00 \pm 0,09$	$47,86 \pm 0,09$
c ($m.s^{-1}$)	1550 ± 15	1547 ± 15

TABLE 3.3 – Mesures de vitesses dans le PVA à 20% - 7 cycles.

3.4.2 Absorption et diffusion optiques

Spectre d'absorption des colorants

Afin de mieux calibrer les colorants lors de la réalisation de fantômes, leurs spectres d'absorptions optiques entre 400 et 900 nm ont été mesurés à l'aide d'un spectromètre (CARY 300, Perkin Elmer) du CEA LETI, à Grenoble. Pour cela, les encres ont été diluées avec de l'eau et les pigments ont été mis en solution. Les spectres obtenus pour l'encre de Chine et une encre vermillon (n° 17 et 3, Pelikan) sont visibles Figure 3.5.

Absorption et diffusion optique des fantômes solides

Pour les matériaux solides et diffusants, un autre système de caractérisation, développé au CEA LETI, est utilisé afin de déterminer les coefficients de diffusion et d'absorption de différents échantillons. L'objectif, dans un premier temps, était de vérifier les valeurs de ces coefficients pour l'agar et le PVA aux proportions utilisées. Nous avons ensuite souhaité contrôler la valeur du μ_a du milieu obtenu après l'ajout d'une concentration d'encre donnée à la préparation.

Principe de la méthode

La méthode utilisée pour ces mesures est basée sur la spectroscopie par réflectance diffuse (*Diffuse Reflectance Spectroscopy* ou DRS). Cette technique utilise la partie rétro-

diffusée d'un faisceau lumineux envoyé sur un échantillon. En passant dans l'échantillon, la lumière rétrodiffusée est atténuée par les zones plus absorbantes. Il est ainsi possible d'obtenir un spectre similaire à un spectre de transmission. La fonction $f(r_\infty)$ issue de la théorie de Kubelka-Munk permet de relier la réflectance mesurée par rapport à une référence, r_∞ , aux coefficients d'absorption et de diffusion [Torrent and Barron, 2008].

$$f(r_\infty) = \frac{(1 - r_\infty)^2}{2r_\infty} = \frac{\mu_a}{\mu_s} \quad (3.7)$$

Déroulement de la mesure

Le système expérimental développé au CEA LETI est décrit par [Koenig *et al.*, 2013]. La référence utilisée pour la mesure correspond à un fantôme calibré aux coefficients d'absorption et de diffusion connus. Une mesure est réalisée sur ce fantôme de référence et ses propriétés optiques sont entrées dans le système. Les mesures sur les échantillons sont ensuite effectuées. Différentes étapes de post-traitement permettent ensuite d'obtenir les spectres d'absorption et de diffusion.

Résultats

Les spectres d'absorption de deux échantillons de PVA 10% - 5 cycles, respectivement non teinté et avec 0,13% d'encre de Chine, ont été acquis et sont présentés Figure 3.6. Les résultats obtenus montrent qu'il est raisonnable de négliger l'absorption du PVA non teinté par rapport aux inclusions teintées ou autres absorbeurs optiques introduits dans les fantômes. Cependant, il peut être observé que l'absorption du solide teinté est légèrement supérieure à l'encre seule en solution. Les différentes études présentées ici n'exigeant pas de valeurs d'absorption absolues, les coefficients d'absorption exprimés seront ceux de l'encre en solution. Le système utilisé n'a pas permis de déterminer l'absorption optique de l'agar. Toutefois, une étude réalisée par C. Hartleb confirme que l'absorption de l'agar teinté peut être assimilée à l'absorption du colorant en solution [Hartleb, 2005].

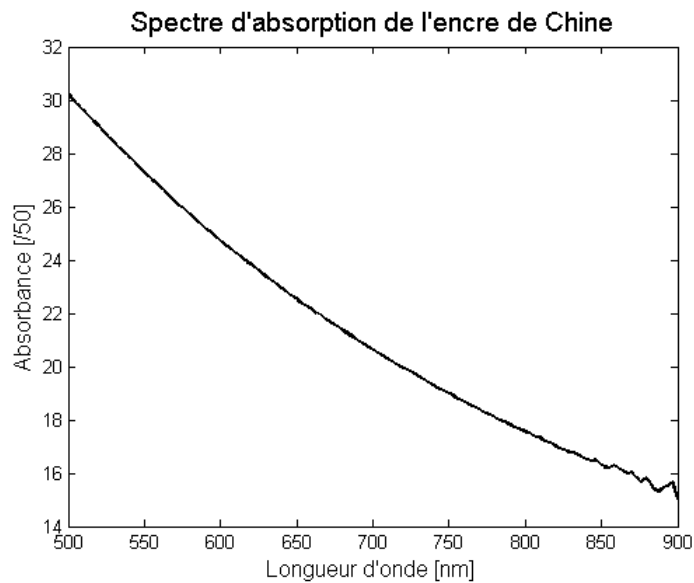
Concernant la diffusion de ces matériaux, la Figure 3.7 permet de comparer la diffusion optique des deux matériaux utilisés principalement, le PVA 10% - 5 cycles et l'agar 4%. La diffusion optique est deux fois plus faible dans l'agar, permettant une plus grande profondeur d'investigation comme cela sera présenté chapitre 4. Le coefficient de diffusion est d'ailleurs assez faiblement impacté par l'ajout d'encre, comme le montrent les courbes de la Figure 3.8, de sorte que le coefficient de diffusion du PVA teinté et du PVA environnant pourront être considérés égaux dans les proportions d'encre utilisées pour ces travaux, inférieures à 0,06%.

Enfin, l'influence de la proportion et du nombre de cycles du PVA sur le coefficient de

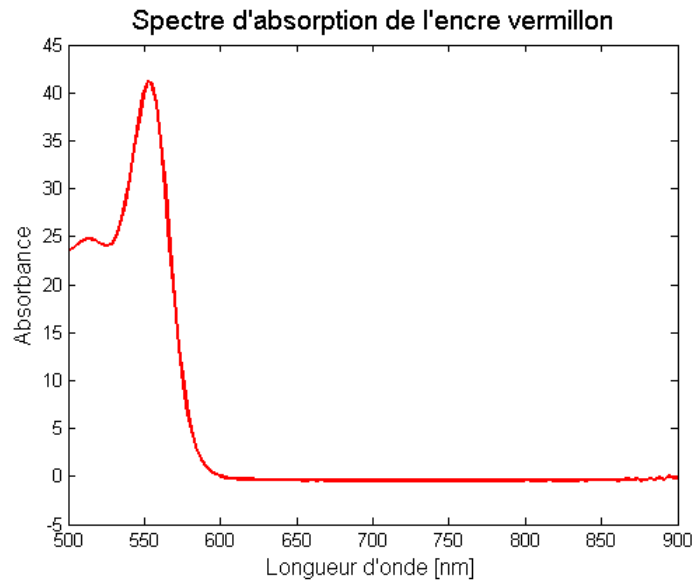
diffusion, entre les deux configurations utilisées par la suite, est représentée Figure 3.9. La concentration de PVA étant doublée d'un échantillon à l'autre, l'impact sur le coefficient de diffusion reste faible. Une étude plus complète sur les variations du coefficient de diffusion en fonction du nombre de cycles a été réalisée par [Kharine *et al.*, 2002].

3.5 Conclusion

Des protocoles de fabrication ont été élaborés afin de permettre la réalisation de fantômes bimodalités pour l'imagerie échographique et PA. Ces objets sont adaptés aux expérimentations pour laquelle ils sont conçus, par le choix de matériaux et d'absorbeurs optiques. Ces fantômes ont également été caractérisés et il peut notamment être observé que le coefficient d'absorption optique du milieu est proportionnel à la concentration d'encre qu'il contient mais que celle-ci n'altère pas les propriétés acoustiques du milieu. En ce qui concerne le PVA, le nombre de cycles augmente sa diffusion optique et la vitesse de propagation des US dans ce milieu. Les structures élaborées sont indispensables à la caractérisation du système d'imagerie PA mis en place, décrite au chapitre suivant, et au développement de nouveaux protocoles d'imagerie.



(a)



(b)

FIGURE 3.5 – Spectres d'absorption (a) de l'encre de Chine et (b) d'une encre Vermillon (N ° 17 et 3, Pelikan).

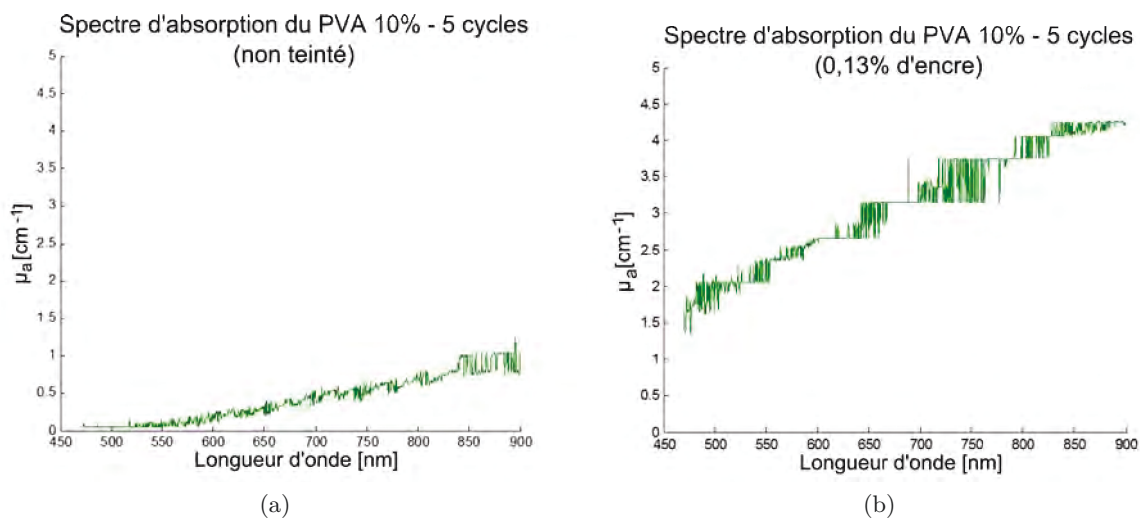


FIGURE 3.6 – Spectres d'absorption du PVA 10% et 5 cycles de congélation/décongélation (a) non teinté et (b) avec 0,13% d'encre de Chine.

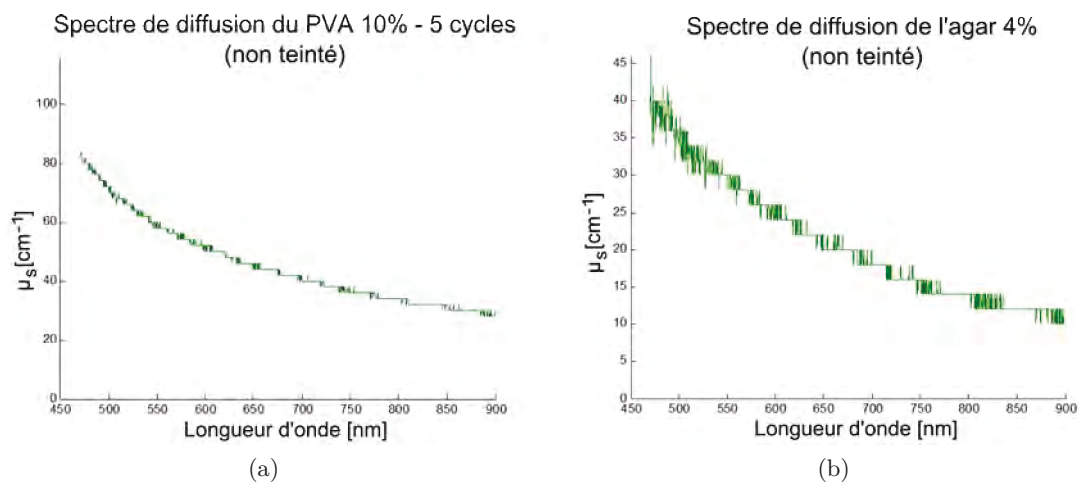


FIGURE 3.7 – Spectres de diffusion (a) du PVA 10% et 5 cycles de congélation/décongélation et (b) de l'agar 4%, non teintés.

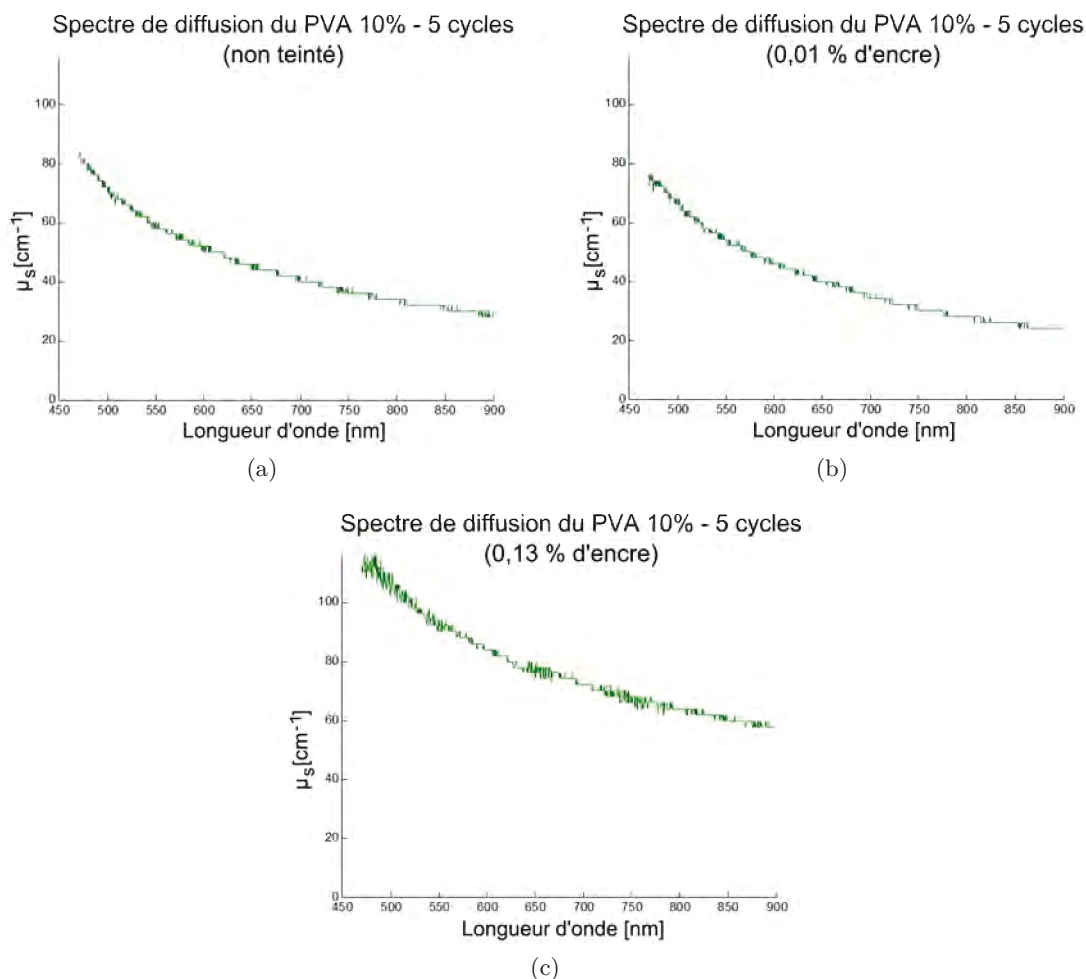


FIGURE 3.8 – Spectres de diffusion du PVA 10% et 5 cycles de congélation/décongélation (a) non teinté, avec (b) 0,01% et (c) 0,13% d'encre de Chine.

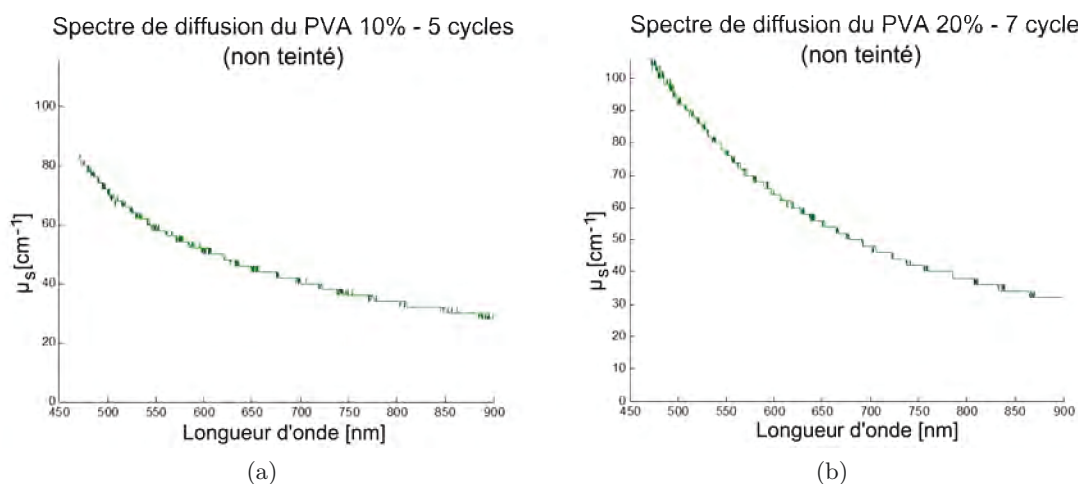


FIGURE 3.9 – Spectres de diffusion (a) du PVA 10% et 5 cycles de congélation/décongélation et (b) du PVA 20% et 7 cycles de congélation/décongélation.

Validation du système expérimental

Dans ce chapitre, une caractérisation du système d'imagerie PA, mis en place et décrit au chapitre 2, est proposée à l'aide des fantômes décrits au chapitre 3. L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances et les limitations du système tout en établissant des repères pour mieux juger des acquisitions présentées ultérieurement. Pour cela, 4 critères principaux ont été choisis et évalués grâce à une étude sur fantômes : la résolution spatiale, le contraste, la profondeur d'investigation et la limite de sensibilité. La linéarité de l'amplitude du signal obtenu en fonction de l'énergie d'excitation et de l'absorption, sa sensibilité à la direction d'excitation et la stabilité du système ont également été vérifiées.

4.1 Fantômes de référence

En l'absence de fantôme de référence pour la validation de systèmes PA et devant la diversité des systèmes existants, nous avons choisi de réaliser des fantômes simples permettant d'évaluer les différents critères tels que la résolution, le contraste ou la profondeur d'investigation. Afin de concevoir ces fantômes, le choix de matériau s'est porté sur l'agar et différents absorbeurs optiques (cf section 3.2.1). En effet, l'agar est facile à mettre en œuvre et il était nécessaire de produire de nombreux fantômes simples et dont la durée de conservation importait peu.

Pour évaluer la résolution spatiale du système, nous avons choisi comme absorbeur un fil de nylon noir de $300\text{ }\mu\text{m}$ de diamètre. Des fils de nylon ont également été utilisés dans l'agar et le PVA afin d'évaluer la profondeur d'investigation dans ces deux matériaux ainsi que l'influence de la direction d'excitation dans le cas de structures orientées. Ces fantômes sont

décrits plus précisément dans les sections concernées. Pour les autres critères, les fantômes utilisés comportent des inclusions sphériques d’agar teinté à différentes concentrations et d’un diamètre de 10 mm. La Table 4.1 présente les concentrations d’encre de Chine utilisées et les coefficients d’absorption correspondants à 1064 nm.

Concentration (%)	0,02	0,03	0,04
μ_a (cm ⁻¹)	0,12	0,18	0,24

TABLE 4.1 – Concentrations d’encre de Chine utilisées et coefficients d’absorption correspondant à 1064 nm.

En ce qui concerne les dimensions des fantômes et la géométrie d’acquisition, nous nous sommes placés dans le cas de l’application médicale visée, à savoir la plaque d’athérome au niveau de l’artère carotide (cf chapitre 7), en reprenant la géométrie du cou et en plaçant l’absorbeur au niveau de la carotide : les fantômes ont été conçus de sorte que la distance séparant l’entrée de la lumière dans le milieu et l’absorbeur optique soit de 1 cm pour une longueur totale de 4 cm. La sonde US est placée en transmission, c’est-à-dire alignée avec la direction de l’excitation laser, de sorte que l’absorbeur est placé à 3 cm du capteur, ce qui correspond à la géométrie du fantôme décrit section 7.2. Du gel est ajouté entre la surface du fantôme et la sonde pour assurer le couplage acoustique et un moyennage est réalisé sur une quarantaine d’images. Les acquisitions ont toutes été réalisées à 1064 nm à l’aide de l’échographe SonixMDP et de la sonde US L14-5W/60 (cf section 2.4.1). Les mesures d’énergies sont effectuées à l’aide d’un capteur pyroélectrique (ES111C, Thorlabs Inc.) associé à un wattmètre (PM100D, Thorlabs Inc.). Le capteur présente une incertitude de $\pm 5\%$. Afin de ne pas endommager le capteur en dépassant son seuil de dommage, nous ajoutons une densité optique (NE20B, Thorlabs Inc.) permettant d’atténuer le faisceau avant d’atteindre le capteur.

4.2 Résolution spatiale

La première série de mesures vise à évaluer la résolution spatiale du système mis en place. Ce paramètre correspond à la distance minimale séparant deux absorbeurs ponctuels pour qu’ils soient différenciables sur l’image PA acquise. La résolution dépend fortement de la fréquence centrale de la sonde US utilisée. Celle-ci possède une fréquence centrale de 7,5 MHz. Nous avons choisi d’évaluer la résolution spatiale en mesurant la largeur à mi-hauteur (FWHM pour Full Width at Half Maximum) du profil équivalent à une réponse impulsionnelle obtenue dans la direction où la résolution est caractérisée [Xu and Wang, 2009].

Le choix de l’absorbeur quasi-ponctuel s’est porté sur un fil de nylon noir de 300 μm de diamètre. Les différents essais réalisés avec des absorbeurs de diamètre inférieur à 100 μm

n'ont pas permis de fournir des signaux PA suffisants pour la mesure de résolution. En complément des images PA, des acquisitions en échographie en ondes planes - c'est-à-dire sans focalisation - ont été réalisées pour comparer les résolutions spatiales mesurées.

	Résolution axiale (μm)	Résolution latérale (μm)
Images PA	306 ± 61	237 ± 75
Images échographie onde plane	296	326 ± 38

TABLE 4.2 – Valeurs de résolution spatiale obtenues en PA et en échographie onde plane sur un fil de nylon de $300 \mu\text{m}$ de diamètre.

Les résolutions spatiales obtenues en imagerie PA sur des objets permettant la production de signaux PA sont proches de celles de l'imagerie US (cf Table 4.2).

4.3 Contraste

La qualité des images acquises à l'aide de ce système expérimental est évaluée par le contraste des images produites sur un fantôme simple. Celui-ci contient, comme absorbeurs optiques, des inclusions d'agar teinté à l'encre de Chine aux différentes proportions présentées Table 4.1. Les inclusions sphériques sont alignées horizontalement. Les images PA et PAUS obtenues sur une inclusion d'agar teinté (0,03% d'encre de Chine) sont visibles Figure 4.1 : les images dites PAUS sont obtenues en juxtaposant l'image PA seuillée à l'image mode B. Les acquisitions US et PA étant réalisées à partir du même équipement US, le passage d'un mode à l'autre s'effectue sans déplacement de la sonde ni perte des repères spatiaux de l'image. Il est ainsi possible d'utiliser les images mode B pour repérer les positions des différentes structures imagées en PA et optimiser le positionnement de la sonde US pour les acquisitions PA.

Le critère choisi afin d'évaluer le contraste des images obtenues est le rapport contraste-sur-bruit (CNR) qui renseigne sur la détectabilité d'un absorbeur dans l'image. Le rapport signal-sur-bruit (SNR) mesure le niveau du signal par rapport au bruit ambiant et nous donne des informations utiles pour comparer deux équipements ou deux protocoles mais c'est l'étude du contraste qui renseigne sur la détectabilité d'un absorbeur dans l'image. Le calcul de ces critères nécessite de définir une région de l'image contenant du signal (S) et une région similaire caractérisant le bruit (N). Ces régions, appelées régions d'intérêt ou ROI, sont constituées de cercles de 12 mm de diamètre. La Figure 4.2 montre un exemple de deux ROI définies sur une des acquisitions réalisées.

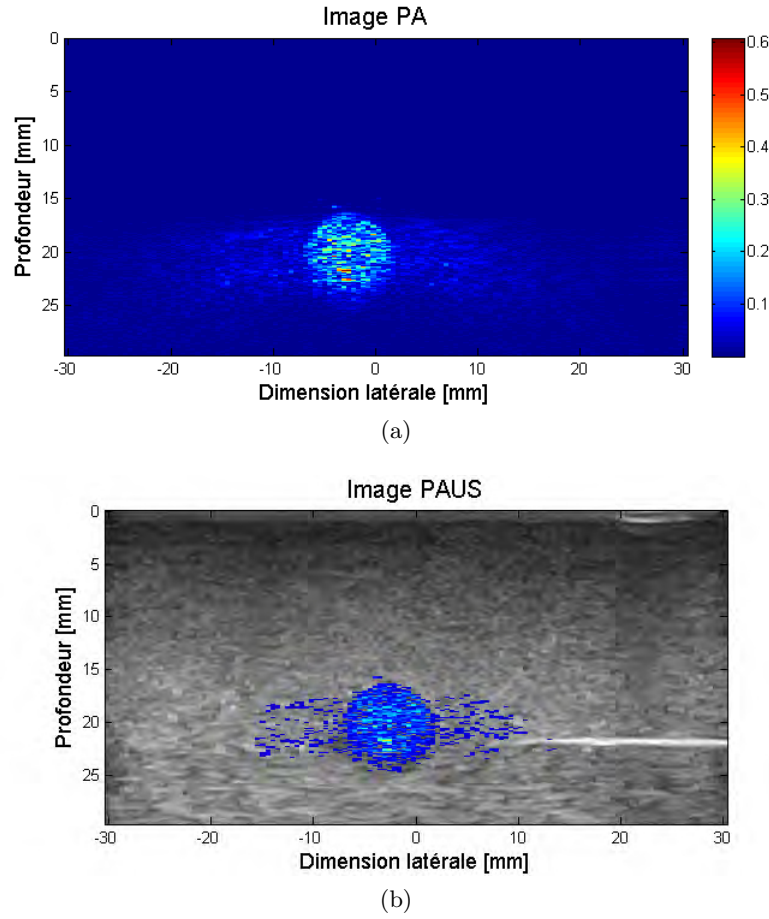


FIGURE 4.1 – Acquisitions à 1064 nm sur une inclusion d’agar 4% teintée (0,03% d’encre) : (a) image PA reconstruite et (b) image PAUS obtenue par superposition du signal PA seuillé sur l’image mode B.

Les deux rapports sont ensuite calculés selon les expressions suivantes [Welvaert and Rosseel, 2013] :

$$CNR = 20 \log_{10} \left(\frac{|\bar{S} - \bar{N}|}{\sigma_0} \right) \quad (4.1)$$

$$SNR = 20 \log_{10} \left(\frac{\bar{S}}{\bar{N}} \right) \quad (4.2)$$

avec $\bar{(\cdot)}$ la moyenne de la ROI considérée et σ_0 l’écart type dans une ROI équivalente d’une image de bruit pur, par exemple en l’absence d’excitation laser.

Chaque acquisition comporte une quarantaine d’images, sur lesquels les deux critères sont évalués. Les Figures 4.3 et 4.4 représentent le CNR et SNR moyens et leurs écart-types en fonction de l’énergie et de l’absorption optique, respectivement.

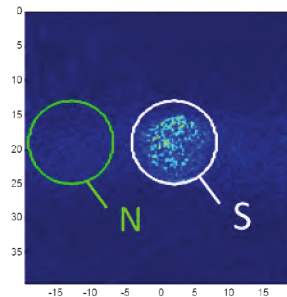


FIGURE 4.2 – Exemple de régions d'intérêt (ROI) contenant du signal (S) et du bruit (N).

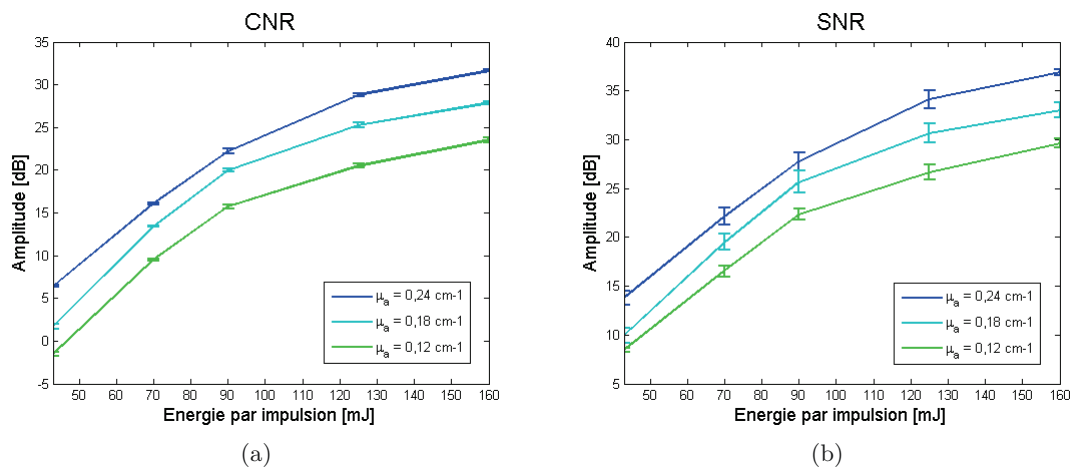


FIGURE 4.3 – Evolutions du (a) CNR et (b) SNR en fonction de l'énergie d'excitation pour différentes absorptions optiques.

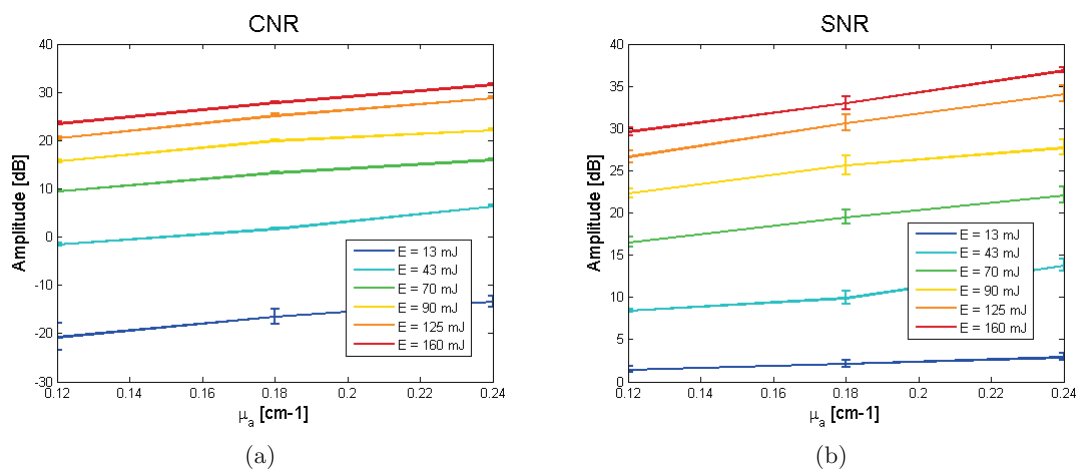


FIGURE 4.4 – Evolutions du (a) CNR et (b) SNR en fonction de l'absorption optique à plusieurs énergies d'excitation par impulsion.

La Figure 4.4 montre une augmentation du SNR et du CNR avec l'énergie d'excitation. Un gain de 20 dB peut être observé entre 43 et 160 mJ/impulsion. La Figure 4.3 montre que le SNR et le CNR augmentent également avec l'absorption optique de la zone observée. Notons toutefois que les variations du μ_a étant plus faibles, son influence sur les deux critères est réduite.

4.4 Linéarité de la réponse PA avec l'énergie et l'absorption optique

La pression initiale p_0 générée par effet PA dans un milieu non diffusant peut être exprimée de la manière suivante [Li and Wang, 2009] :

$$p_0 = \Gamma \cdot \mu_a \cdot H = \Gamma \cdot \mu_a \cdot \frac{E}{S} \quad (4.3)$$

avec H la fluence optique, E l'énergie d'excitation optique et S le diamètre du faisceau laser à son entrée dans le milieu. Ainsi, le signal PA produit est proportionnel à l'énergie lumineuse déposée pour une absorption donnée et il est proportionnel au coefficient d'absorption μ_a de la cible pour une énergie d'excitation donnée.

Afin de vérifier que le système ne perturbe pas ces deux relations de linéarité, le même fantôme que pour l'évaluation du contraste est utilisé. Dans un premier temps, des acquisitions PA sont réalisées à différentes valeurs d'énergie d'excitation, pour une absorption donnée, puis le signal PA maximal obtenu à chaque énergie d'excitation est mesuré. La Figure 4.5 représente les valeurs obtenues à énergie d'excitation croissante, vérifiant cette relation de linéarité.

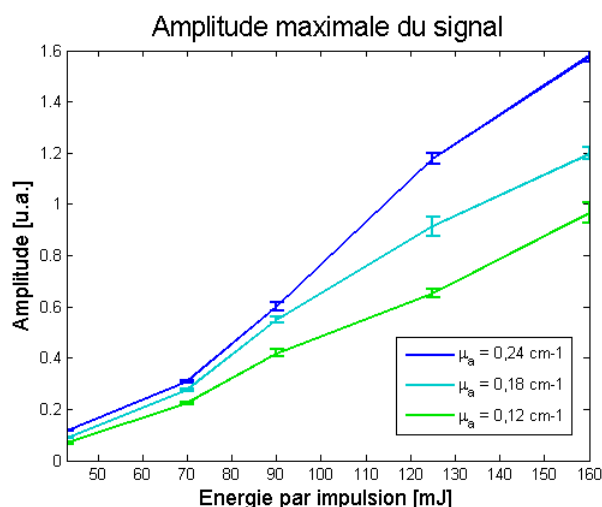


FIGURE 4.5 – Amplitude maximale du signal pour chaque inclusion teintée à différents niveaux d'énergie.

En ce qui concerne la linéarité de l'amplitude du signal PA avec le coefficient d'absorp-

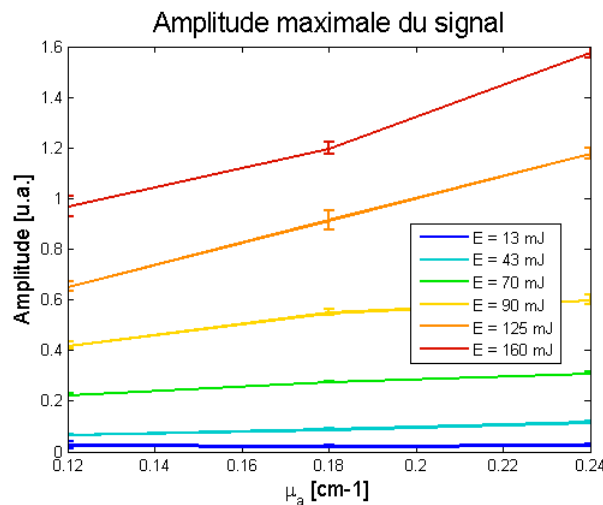


FIGURE 4.6 – Amplitude maximale du signal à énergie donnée en fonction du coefficient d'absorption μ_a , à différentes énergies par impulsion.

tion optique, des acquisitions ont été réalisées à énergie d'excitation fixe pour les différentes inclusions sphériques. La Figure 4.6 représente la variation de l'amplitude maximale du signal avec la variation du coefficient d'absorption optique de l'encre utilisée. Il peut être observé que l'amplitude du signal augmente linéairement avec le coefficient d'absorption optique de l'inclusion. Ce résultat vérifie la proportionnalité du signal PA avec μ_a énoncée par l'équation 4.3. Toutefois, plusieurs facteurs expérimentaux peuvent venir contrarier cette relation de linéarité, comme cela a pu être constaté lors des nombreuses expériences réalisées dans ce travail de thèse. Notamment, une variabilité est constatée d'un fantôme à l'autre, selon les inhomogénéités qu'il peut présenter ou la géométrie d'illumination. Dans le cas d'absorptions optiques plus conséquentes, nous avons pu observer que l'excitation lumineuse est absorbée principalement en surface de l'objet - d'un diamètre de 10 mm - et ne permet pas de générer un signal PA représentatif de l'objet. De plus nous avons pu constater des fluctuations d'énergie en sortie du laser. Ce constat a permis de modifier les protocoles d'acquisitions de sorte à limiter ces facteurs expérimentaux au maximum.

4.5 Stabilité

La stabilité de la mesure, par rapport à la source lumineuse, lors d'une séance d'acquisition peut être observée en effectuant plusieurs "montée/descente" en énergie sur un même fantôme. L'amplitude maximale du signal PA obtenu lors de ces variations d'énergie est présenté Figure 4.7. Ce résultat montre que les mesures réalisées sont reproductibles au cours d'une même série d'acquisitions. Cependant, le niveau d'énergie délivré par le système laser à un réglage donné peuvent varier entre deux séances d'acquisitions. Des mesures d'énergie fréquentes permettent de pallier ces incertitudes. De manière pratique, un temps de chauffe du laser de 30 min est respecté avant toute acquisition et un délai de

quelques dizaines de secondes est ajouté après chaque changement de niveau d'énergie.

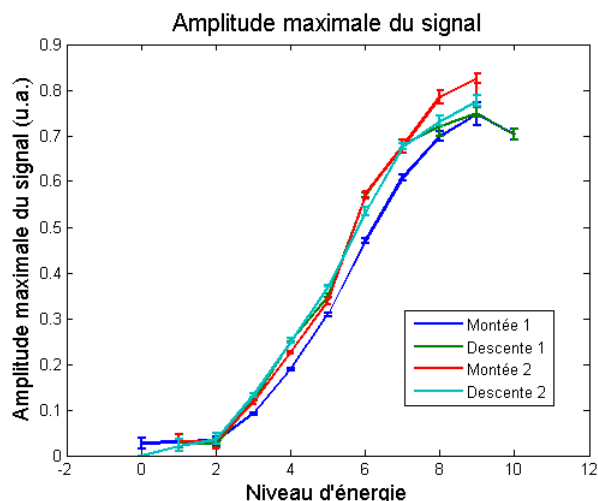


FIGURE 4.7 – Amplitude maximale du signal acquis sur une inclusion teintée (0,03%) en fonction de l'énergie d'excitation.

4.6 Limite de sensibilité

La limite de sensibilité du système correspond à l'absorption optique minimale nécessaire pour produire un signal PA qui soit détecté par le capteur US. Pour répondre à cette question, deux informations sont nécessaires : la pression acoustique minimale pouvant être détectée par le système échographique et l'absorption optique correspondante.

4.6.1 Seuil de détection du système échographique

Dans cette section nous cherchons à déterminer quelle pression acoustique minimale notre système de détection est capable de détecter ou, plus précisément, quelle pression minimale correspond à un signal qui se détache du bruit électronique. Ce seuil est évoqué dans la littérature sous le nom de *Noise Equivalent Pressure* (NEP) [Winkler *et al.*, 2013] pour qualifier la pression limite se détachant du bruit.

Ce seuil limite est déterminé pour le système échographique le plus utilisé dans ces travaux de thèse, à savoir l'échographe SonixMDP avec le SonixDAQ et la sonde L14-5W/60. L'expérience est réalisée dans une cuve remplie d'eau où sont placés, l'un en face de l'autre, un monotransducteur et la sonde US (Figure 4.8). Le monotransducteur est un capteur US constitué d'un seul élément piézoélectrique possédant une fréquence centrale propre. Alimenté en tension, cet élément émet une pression acoustique à cette fréquence spécifique et dont l'intensité dépend de la tension d'alimentation. L'intensité est ainsi réduite jusqu'à ce que le signal reçu par le système échographique ne soit plus discernable du bruit. Deux signaux sont présentés Figure 4.9 afin d'illustrer la différence

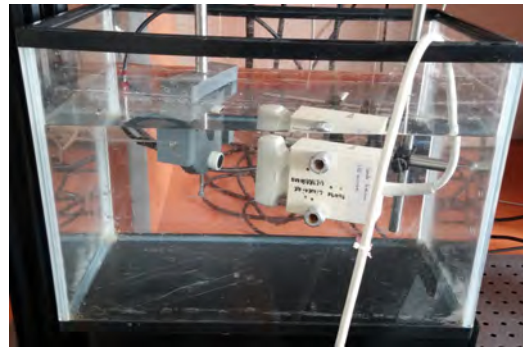


FIGURE 4.8 – Position de la sonde et du monotransducteur. L'hydrophone est ensuite positionné à la place de la sonde linéaire, en conservant la même distance entre les deux éléments.

entre les signaux au dessus du NEP (a) et le bruit (b). La sonde est alors remplacée par un hydrophone afin d'identifier la pression acoustique correspondant à cette valeur limite.

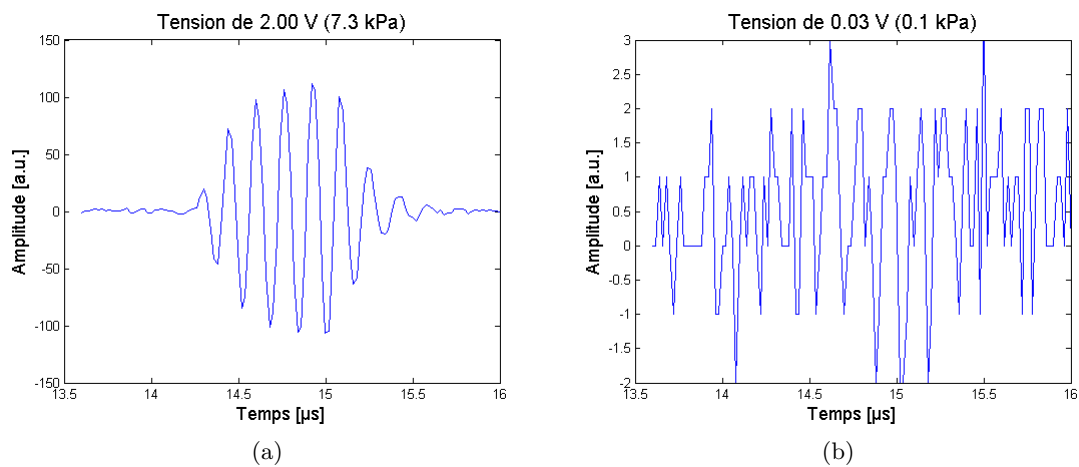


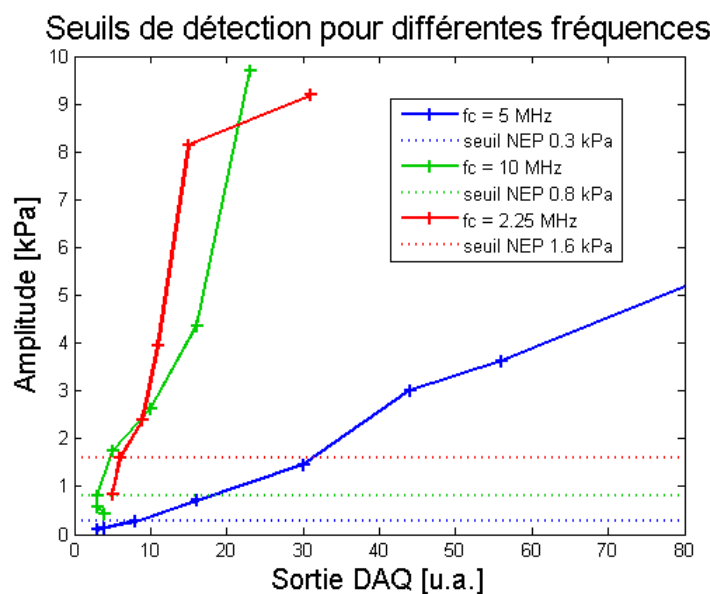
FIGURE 4.9 – Allure des signaux acquis (a) au dessus du seuil de détection (signal) et (b) en dessous du même seuil (bruit), pour une fréquence d'émission de 5 MHz. La tension indiquée est celle alimentant le monotransducteur qui la convertit ensuite en pression, à sa fréquence centrale de 5 MHz.

L'expérience est réalisée pour trois fréquences d'émission différentes : 2,25, 5 et 10 MHz, typiquement utilisées sur le SonixMDP. Les seuils obtenus sont présentés dans la Table 4.3 et illustrés sur la Figure 4.10.

Les résultats obtenus sont en accord avec les propriétés fréquentielles de la sonde US. En effet, celle-ci possède une fréquence centrale de 7,5 MHz et une bande passante allant de 4,5 MHz à 10,5 MHz. Ainsi, les seuils obtenus sont plus faibles dans la bande passante de la sonde et le meilleur résultat correspond à la valeur la plus proche de sa fréquence centrale.

Fréquence d'émission [MHz]	NEP mesuré [kPa]
2,25	1,6
5	0,3
10	0,8

TABLE 4.3 – Seuils de détection obtenus pour différentes fréquences d'émission.

FIGURE 4.10 – Seuils minimums de détection du signal pour différentes fréquences d'émission f_c . Pour chaque fréquence, la valeur de calibration de l'hydrophone a été utilisée pour convertir le signal électrique en pression.

4.6.2 Absorption minimale perçue

Ce seuil de détectabilité doit à présent être relié à l'absorption optique de l'objet imagé.

Dans un premier temps, la pression p détectée au niveau du capteur US doit être reliée à la pression initiale p_0 produite par l'effet PA. Il est ensuite possible de remonter à l'absorption optique μ_a à partir de la pression p_0 .

La pression initiale p_0 émise par l'absorbeur est atténuée sur le trajet jusqu'au capteur US, selon la relation 1.25 que nous rappelons ici :

$$p(x) = p_0 e^{-\alpha x} \quad (4.4)$$

avec α l'atténuation acoustique du milieu traversé et x la distance jusqu'au capteur. Cette relation suppose une propagation linéaire tandis que le modèle de propagation en PA est

dit explosif, dans toutes les directions. Cela donne cependant une première approximation. En moyenne, l'atténuation acoustique dans les tissus mous se situe entre 1,3 et 1,8 dB.cm⁻¹.MHz⁻¹ (cf Table 1.1). Pour $\alpha = 7,5$ dB.cm⁻¹ = 0,86 Np.cm⁻¹ à 5 MHz et une profondeur de 3 cm entre la cible et le capteur US, la pression atteignant la sonde est $p = 7,6 \cdot 10^{-2} p_0$. Ainsi, pour que la pression acoustique parvenant à la sonde soit supérieure au seuil de 0,3 kPa à 5 MHz, la pression initiale p_0 doit être supérieure à 3,95 kPa.

D'après l'équation 1.20 cette pression initiale p_0 peut être reliée à μ_a et deux paramètres connus. En effet le coefficient de Gruneisen Γ des tissus biologiques a une valeur moyenne de 0,25 [Li and Wang, 2009]. Prenons l'exemple d'une fluence optique de 50 mJ.cm⁻², correspondant à l'EMP cutanée à 900 nm. En prenant en compte l'absorption et la diffusion optiques dans le PVA à 900 nm, l'énergie lumineuse arrivant au niveau d'un absorbeur placé à 1 cm de profondeur est de 1,56 mJ.cm⁻² soit 15,6 J.m⁻². La relation obtenue est $p_0 = 3,9 \mu_a$. Une pression p_0 de 3,95 kPa correspond donc à un μ_a minimal de 0,01 cm⁻¹.

Malgré les simplifications, la faible valeur obtenue est satisfaisante comparativement aux valeurs d'absorption utilisées dans ces travaux de thèse et aux valeurs typiquement rencontrées dans les tissus biologiques, supérieures à 0,1 cm⁻¹ (cf section 3.1 et [Xu and Wang, 2006]).

4.7 Profondeur d'investigation

La profondeur d'investigation pouvant être atteinte dépend principalement des propriétés optiques du milieu et de l'énergie d'excitation incidente. Les deux matériaux utilisés dans cette thèse ont été investigués à l'aide de fantômes contenant des fils de nylon à différentes profondeurs, entre 1 et 7 cm tous les centimètres (Figure 4.11 (a)).

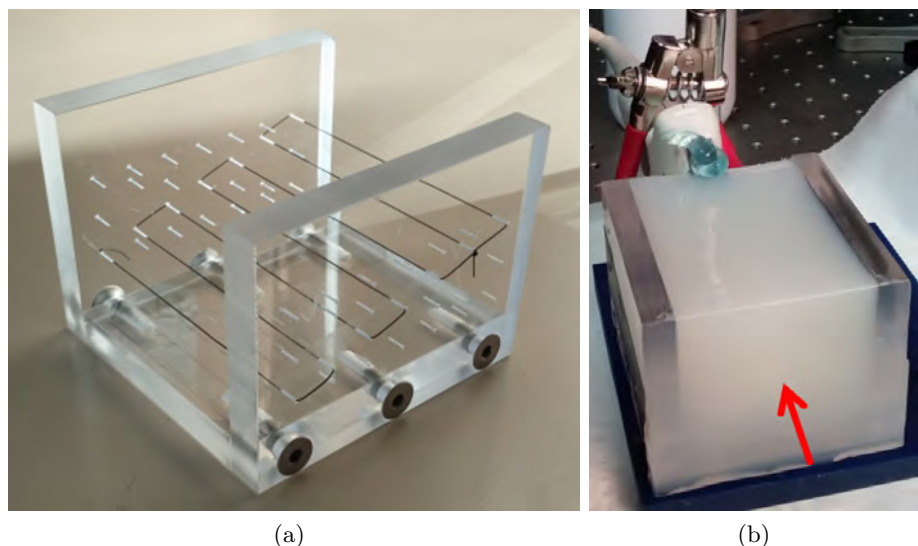


FIGURE 4.11 – (a) Photographie de la structure utilisée pour réaliser les deux fantômes. Le PVA ou l'agar est ensuite coulé dans un moule contenant cette structure. (b) Position de la sonde US par rapport au fantôme et à l'excitation laser (flèche). Les fils sont placés perpendiculairement à la sonde US et à la direction d'excitation.

Les images obtenues sont visibles Figure ?? . Dans l'agar, les fils sont visibles jusqu'à 6 cm de profondeur et le dernier, placé à 7 cm de profondeur peut être aperçu. Dans le PVA, au contraire, seuls les fils jusqu'à 3 cm de profondeur sont observables.

La différence entre les profondeurs atteintes dans les deux matériaux est directement liée à leurs propriétés de diffusion optique et d'atténuation. En effet, la diffusion optique étant deux fois plus importante dans le PVA 10% que dans l'agar (cf chapitre 3), une partie insuffisante du faisceau incident parvient aux fils les plus éloignés de la source. L'application médicale visée nécessitant une pénétration de la lumière sur 1 à 1,5 cm de profondeur seulement, le PVA, plus représentatif des tissus biologiques de par ses propriétés de diffusion optique, pourra être considéré.

4.8 Influence de la direction d'excitation

Cette dernière étude permet d'observer l'influence sur le signal PA de la direction de l'excitation lumineuse par rapport à l'absorbeur, lorsque celui-ci possède une direction privilégiée. Cette influence est principalement caractérisée par les variations de l'amplitude du signal PA. Afin d'étudier ce paramètre, des données ont été acquises sur un fantôme d'agar contenant des fils de nylon croisés de sorte à faire varier l'angle entre la direction du fil et celle du faisceau incident (Figure 4.13). Un jeu de données 2D+d a été acquis en déplaçant la sonde US d'un pas de 1 mm entre deux images. Plusieurs coupes de ce volume sont présentées dans la Figure 4.14.

Outre une meilleure représentation des fils imagés pour une illumination perpendi-

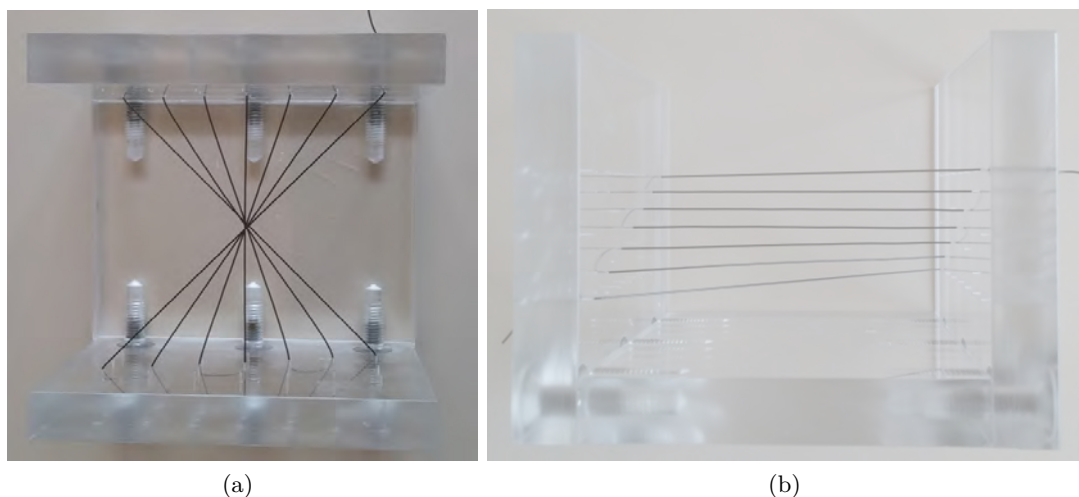


FIGURE 4.13 – Photographie de la structure utilisée pour réaliser ce fantôme : (a) vue du dessus et (b) vue de côté. L’agar est ensuite coulé dans un moule contenant cette structure.

culaire à ces derniers, il peut être observé que l’amplitude maximale du signal PA reçu diminue lorsque l’angle entre les fils et le faisceau incident augmente. Cette relation est importante dans le cas de structures fibrées, où la géométrie d’illumination influe sur l’amplitude du signal reçu.

4.9 Bilan

L’évaluation des performances du système d’imagerie PA mis en place permet de fournir des repères visuels pour l’interprétation des résultats présentés dans ce manuscrit. Outre ces indications, l’étude menée sur fantômes a permis d’évaluer la résolution spatiale du système et de vérifier sa proximité avec la résolution des US. Le contraste plutôt élevé de l’imagerie PA a pu être observé, tout comme sa sensibilité. Les faibles niveaux de bruits obtenus, même dans le cas de faibles absorptions optiques, témoignent de cette sensibilité. La profondeur d’investigation a également été investiguée sur les deux principaux matériaux utilisés dans ces travaux de thèse. La profondeur limitée à 3 cm dans le PVA reste cependant suffisante pour les études présentées dans ce manuscrit. Enfin, si les relations de linéarité entre le signal PA obtenu et l’énergie d’excitation, ainsi que l’absorption optique ont pu être vérifiées, des variations dues à plusieurs facteurs expérimentaux sont observées d’une série d’acquisitions à une autre ou entre deux fantômes. De même, la géométrie de l’acquisition, et notamment la direction de l’excitation laser, influe sur les signaux produits. Ces constats nous ont permis d’adapter nos protocoles d’acquisition afin de limiter l’influence de ces différents facteurs. Des outils expérimentaux ont ainsi été développés et caractérisés afin de réaliser les études sur fantômes présentées dans les prochains chapitres.

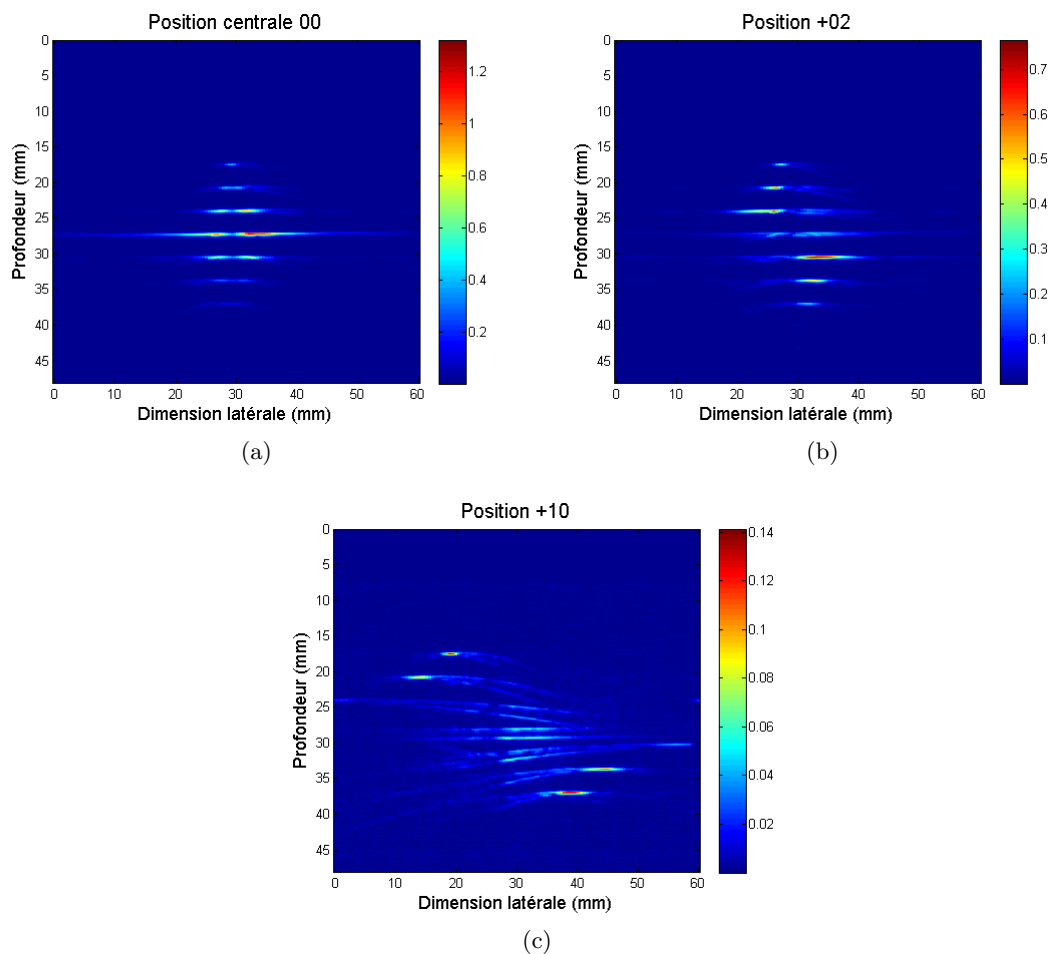


FIGURE 4.14 – Coupes 2D du volume acquis, à différentes profondeurs par rapport à la position centrale. (a) Acquisition centrale où tous les fils sont alignés, (b) 2 mm plus loin où ils s'écartent de nouveau et (c) 10 mm plus loin que la position centrale.

Evolution du système en vue d'une utilisation clinique

Le système expérimental d'imagerie PA mis en place, décrit au chapitre 2, permet de réaliser les études sur fantômes. Cependant, une utilisation clinique de l'imagerie PA requiert des performances spécifiques en termes de contraste, de sensibilité, d'identification de milieux et surtout la nécessité d'une imagerie temps-réel. Ce chapitre présente des études réalisées dans ce but : faire évoluer les performances du système développé de manière à se rapprocher d'un transfert clinique.

Afin d'améliorer la qualité des images acquises et d'accroître la sensibilité du système, la première étude menée considère l'utilisation d'une nouvelle technologie de sonde US pour l'imagerie PA et la compare aux sondes classiquement utilisées. Une excitation multi-spectrale sera ensuite investiguée pour l'identification de différents milieux. Enfin, des acquisitions PA et US simultanées (PAUS) temps-réel ont été réalisées à partir du système d'imagerie développé.

5.1 Amélioration de l'acquisition des signaux PA grâce à la technologie CMUT

5.1.1 Intérêt de l'étude

Le signal PA théorique d'un absorbeur sphérique, présenté dans la section 1.2.3, a la forme d'un "N" et son contenu fréquentiel augmente lorsque la taille des absorbeurs est

réduite. Par conséquent, un signal PA émis par des tissus biologiques est considéré très large bande, allant typiquement de 1 MHz jusqu'à 100 MHz.

Les sondes US classiques, de technologie piézoélectrique (PZT), ont une bande passante limitée tant en transmission qu'en réception. La technologie CMUT, apparue il y a quelques années, peut permettre de lever cette limitation car la bande passante en réception est théoriquement infinie [Jin *et al.*, 2001] (cf section 1.3.3).

Afin de confirmer l'intérêt de la technologie CMUT pour la réception de signaux PA, une étude comparative a été menée entre des sondes de caractéristiques semblables mais de technologies différentes. Les résultats d'une partie de cette étude ont fait l'objet de deux conférences : le *Congrès Français d'Acoustique 2014* (Poitiers, France) et *IEEE International Ultrasonic Symposium 2014* (Chicago, IL, Etats Unis) [Vallet *et al.*, 2014b, Vallet *et al.*, 2014a].

5.1.2 Sondes utilisées

Trois sondes CMUT provenant de deux fabricants ont pu être testées. Deux d'entre elles proviennent de la société Vermon (Vermon SA, Tours, France) et sont utilisées avec l'échographe SonixMDP. Elles ont été développées dans le cadre de deux projets ANR (ANR MONITHER et ANR BBMUT). Dans le cadre d'une collaboration issue de l'ANR BBMUT, une troisième sonde est fournie par A. Savoia du laboratoire ACULAB (Univeristà degli Studi Roma Tre, Rome, Italie) et fonctionne avec l'échographe ULA-OP [Savoia *et al.*, 2012].

	L14-5W/60	CMUT Vermon 1	CMUT Vermon 2
Fréquence centrale à -6 dB (MHz)	7,5	4,1	8,9
Bande passante fractionnelle	80 %	116 %	70 %
Nombre d'éléments	128	128	128
Distance entre deux éléments (μm)	472	305	150

TABLE 5.1 – Caractéristiques des sondes utilisées sur le SonixMDP.

Ainsi, plusieurs configurations permettant la comparaison des technologies CMUT et PZT peuvent être testées sur deux échographes différents. Sur le SonixMDP, une sonde linéaire classique, de type PZT (L14-5W/60, Prosonic) et deux sondes linéaires CMUT (Vermon), nommées respectivement Vermon 1 (numéro de série 1226G1007) et Vermon 2 (numéro de série BBMUT LA10), sont utilisées. Leurs principales caractéristiques sont regroupées dans la Table 5.1 (données constructeur). Une troisième paire est testée sur le ULA-OP : la sonde linéaire PZT (LA523E, Esaote, Florence, Italie) et la sonde CMUT du

	LA523E	CMUT ACULAB
Fréquence centrale à -6 dB (MHz)	7,2	10
Bande passante fractionnelle	106,8 %	100 %
Nombre d'éléments	192	192
Distance entre deux éléments (μm)	245	200

TABLE 5.2 – Caractéristiques des sondes utilisées sur le ULA-OP.

laboratoire ACULAB, nommée par la suite CMUT ACULAB. La Table 5.2 présente les caractéristiques de ces deux sondes US (données constructeur).

5.1.3 Déroulement de l'étude

Fantômes

Le choix des fantômes pour cette étude comparative s'est porté préférentiellement, pour sa robustesse, sur des blocs de PVA 10% avec 5 cycles, dans lesquels des absorbeurs optiques ont été placés. Cependant, les inhomogénéités de ce matériau rendent parfois difficile la détection des signaux PA générés. Des fantômes équivalents réalisés en agar 4% sont alors utilisés.

Les différents absorbeurs optiques utilisés, illustrés dans la Figure 5.1, consistent, pour le premier fantôme, en une mine de graphite de 0,5 mm de diamètre, et pour les fantômes suivants, d'une inclusion sphérique, de 10 mm de diamètre, constituée de PVA ou d'agar teinté à l'encre de Chine (0,03%).

Acquisitions

Quatre études comparatives ont été réalisées. Chacun des matériaux constituant les fantômes a été imagé sur les deux échographes par deux paires de sondes. La Table 5.3 présente les différentes configurations étudiées.

Pour chaque étude et chacun des fantômes, des acquisitions ont été réalisées dans la même configuration et avec les deux sondes. Ces acquisitions ont été effectuées à 1064 nm à différents niveaux d'énergie, jusqu'à 195 mJ/impulsion. Une image de fond, réalisée sans illumination laser, a également été acquise afin d'évaluer le bruit du système. Chaque acquisition dure quelques secondes et comporte une quarantaine d'images. Pour chacun des fantômes, une image échographique classique (mode B) a également été acquise, dans la même disposition, afin de superposer l'image PA à l'image mode B.

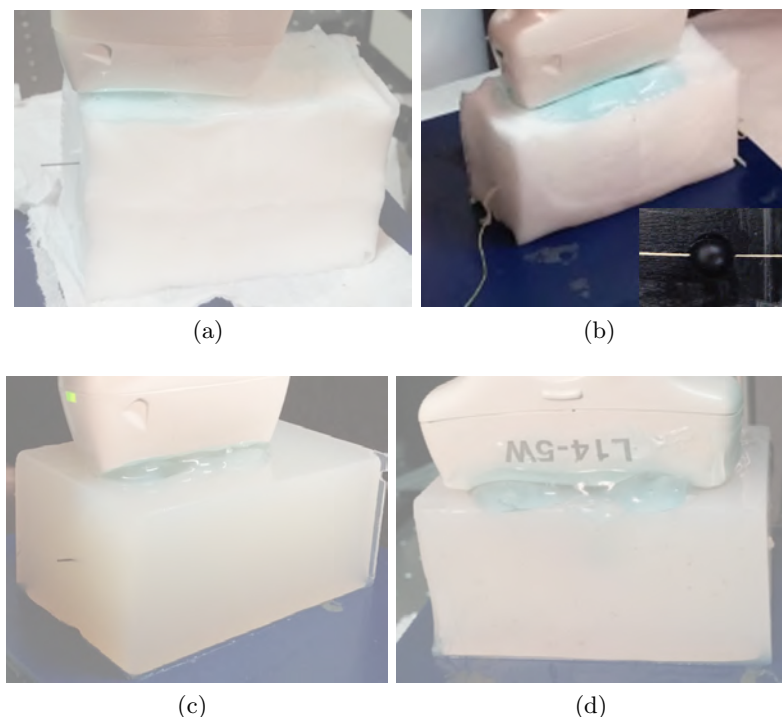


FIGURE 5.1 – Fantômes utilisés pour l'étude comparative : blocs de PVA 10% - 5 cycles avec (a) une mine de graphite de diamètre 0,5 mm pour le premier et (b) une inclusion de PVA teintée à l'encre de Chine (0,03%), de diamètre 10 mm, pour le second. Fantômes équivalent en agar 4% : blocs contenant (c) une mine de graphite de 0,5 mm et (d) une inclusion d'agar teintée à l'encre de Chine (0,03%).

Quantification

Deux critères ont été évalués afin de comparer les acquisitions réalisées au moyen des sondes PZT et CMUT. Il s'agit du rapport signal-sur-bruit (SNR) et du rapport contraste-sur-bruit (CNR), permettant de juger de la qualité des images obtenues. Cette étude vise à obtenir les meilleures performances possibles pour l'acquisition des signaux PA en clinique, notamment en termes de contraste et d'amplitude, à n'importe quelle énergie. Le calcul de ces deux paramètres s'effectue de la même manière qu'à la section 4.3 : deux ROI sont définies sur l'image, une contenant du signal et une caractérisant le bruit. Les calculs sont ensuite réalisés avec les équations 4.1 et 4.2. L'acquisition d'une image sans excitation laser permet d'évaluer le bruit du système.

5.1.4 Résultats

La fréquence centrale et la bande passante des deux sondes ont été calculées à partir des acquisitions réalisées sur le fantôme contenant la mine de graphite. Les résultats obtenus sont présentés dans les Tables 5.4 et 5.5. Les bandes passantes des sondes CMUT sont plus grandes que celles des sondes PZT, quel que soit le milieu imagé ou l'échographe utilisé.

N °	Sondes	Echographe	Matériau
1	L14-5W/60 - CMUT Vernon 1	SonixMDP	PVA
2	LA523E - CMUT ACULAB	ULA-OP	PVA
3	L14-5W/60 - CMUT Vernon 2	SonixMDP	Agar
4	LA523E - CMUT ACULAB	ULA-OP	Agar

TABLE 5.3 – Configurations étudiées.

Sonde	Fréquence centrale à -6 dB (MHz)	Bande passante fractionnelle
L14-5W/60 - PVA	4,5	80 %
CMUT Vernon 1	3,5	140 %
L14-5W/60 - agar	4,6	73 %
CMUT Vernon 2	4,8	75 %

TABLE 5.4 – Caractéristiques mesurées sur le SonixMDP.

Sonde	Fréquence centrale à -6 dB (MHz)	Bande passante fractionnelle
LA523E	5,6	65 %
CMUT ACULAB	3,6	134 %

TABLE 5.5 – Caractéristiques mesurées sur le ULA-OP, dans l'agar.

La Figure 5.2 présente les images PA du fantôme contenant l'inclusion sphérique teinte, en agar ou PVA, obtenues à l'aide des différentes sondes. Elles correspondent aux acquisitions réalisées à 195 mJ/impulsion. Pour ces mêmes fantômes le SNR, le CNR, ainsi que l'amplitude maximale détectée du signal ont été calculés à chaque niveau d'énergie et pour les deux sondes de chaque paire. Les résultats sont présentés sur les Figures 5.3 et 5.4.

5.1.5 Discussion

Cette étude expérimentale montre la possibilité et l'intérêt d'utiliser une sonde CMUT pour faire de l'imagerie PA. Il a été vérifié sur deux échographes et pour plusieurs couples de sondes que la technologie CMUT permet d'obtenir une bande passante en réception plus grande que pour une sonde PZT classique (cf Tables 5.4 et 5.5). La qualité des images obtenues se trouve ainsi améliorée par rapport aux sondes PZT, dans les deux matériaux utilisés. Cette amélioration est observable qualitativement, Figure 5.2, et quantitativement, comme le montrent les courbes Figures 5.3 et 5.4. Quel que soit le couple de sondes et l'échographe utilisés, l'amplitude maximale du signal reçu au minimum triplée. Par conséquent, le SNR est au minimum amélioré jusqu'à 6 ou 10 dB tandis que le CNR augmente de 10 dB en faveur de la technologie CMUT.

Si la possibilité d'utiliser cette technologie pour l'imagerie PA avait déjà été montrée [Vaithilingam *et al.*, 2006], l'intérêt exprimé portait principalement sur les possibilités offertes en termes de géométries de sondes et de fabrication. Aucune étude comparative avec la technologie PZT n'avait jusqu'à présent été réalisée à notre connaissance.

Ces travaux montrent que la technologie CMUT présente une meilleure sensibilité et un meilleur contraste, précieux pour des acquisitions *in vivo*.

5.2 Identification et séparation de milieux grâce à une illumination multispectrale

5.2.1 Intérêt de l'étude

Le choix de la longueur d'onde d'excitation détermine quels absorbeurs optiques présents dans le milieu vont émettre un signal par effet PA (cf chapitre 1). L'intensité du signal reçu est directement proportionnelle au coefficient d'absorption, à cette longueur d'onde, de l'objet émettant ce signal. Cependant, si deux objets différents absorbent l'énergie lumineuse de manière similaire à une longueur d'onde donnée, l'image PA ne permettra pas de les différencier. Or, chaque élément possède un spectre d'absorption optique qui le caractérise et détermine son comportement sur toute une gamme de longueurs d'onde. Ainsi, l'acquisition d'images PA à plusieurs longueurs d'onde d'excitation laser permet d'identifier un composant, en comparant les signaux PA émis à chaque longueur d'onde et

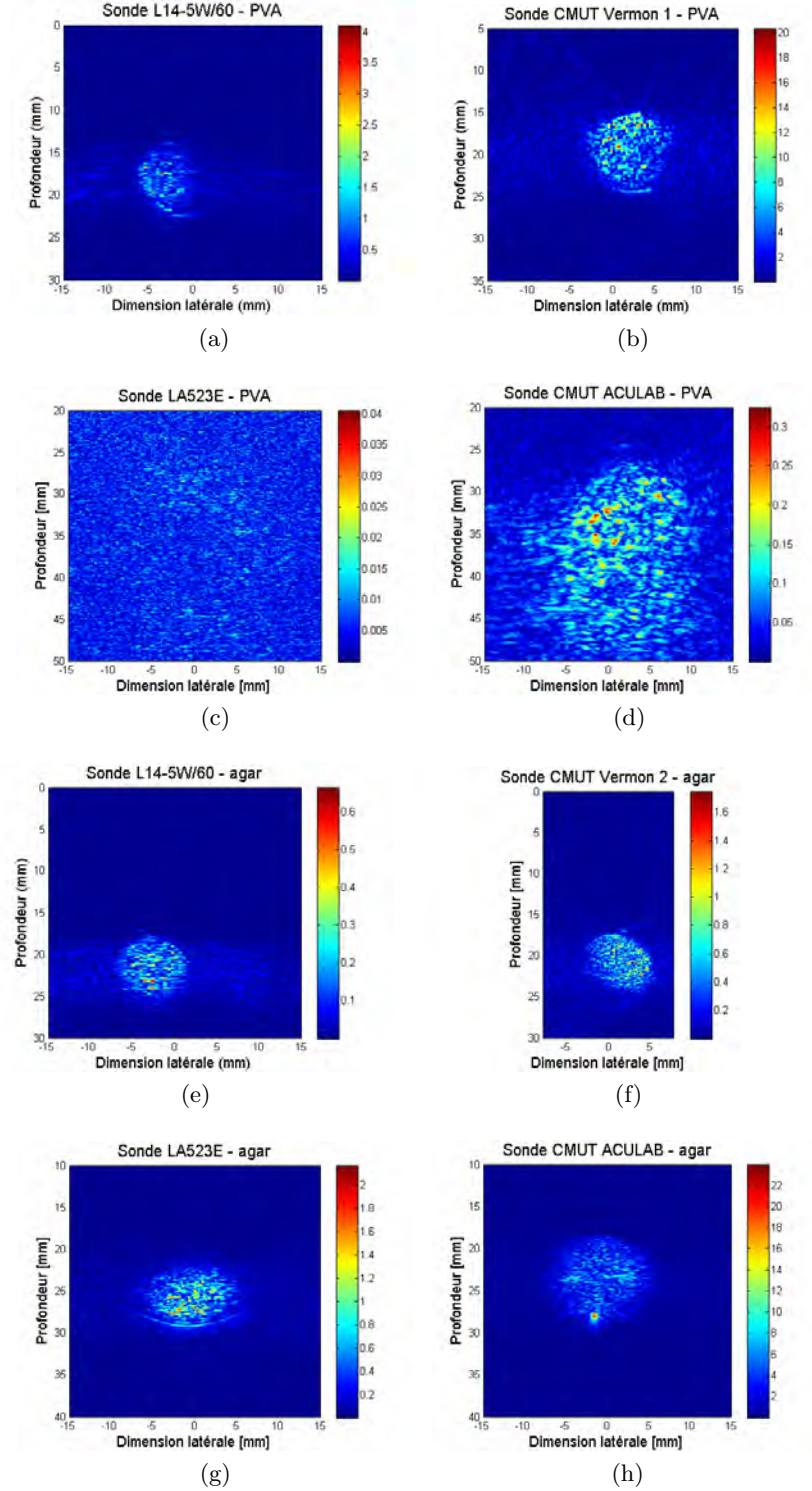


FIGURE 5.2 – Images PAUS de l’inclusion sphérique teintée obtenues à l’aide des différentes paires de sondes : dans le PVA, avec les sondes (a) L14-5W/60 (PZT) et (b) CMUT Vernon 1 puis (c) LA523E (PZT) et (d) CMUT ACULAB ; dans l’agar, avec les sondes (e) L14-5W/60 (PZT) et (f) CMUT Vernon 2 puis (g) LA523E (PZT) et (h) CMUT ACULAB de nouveau.

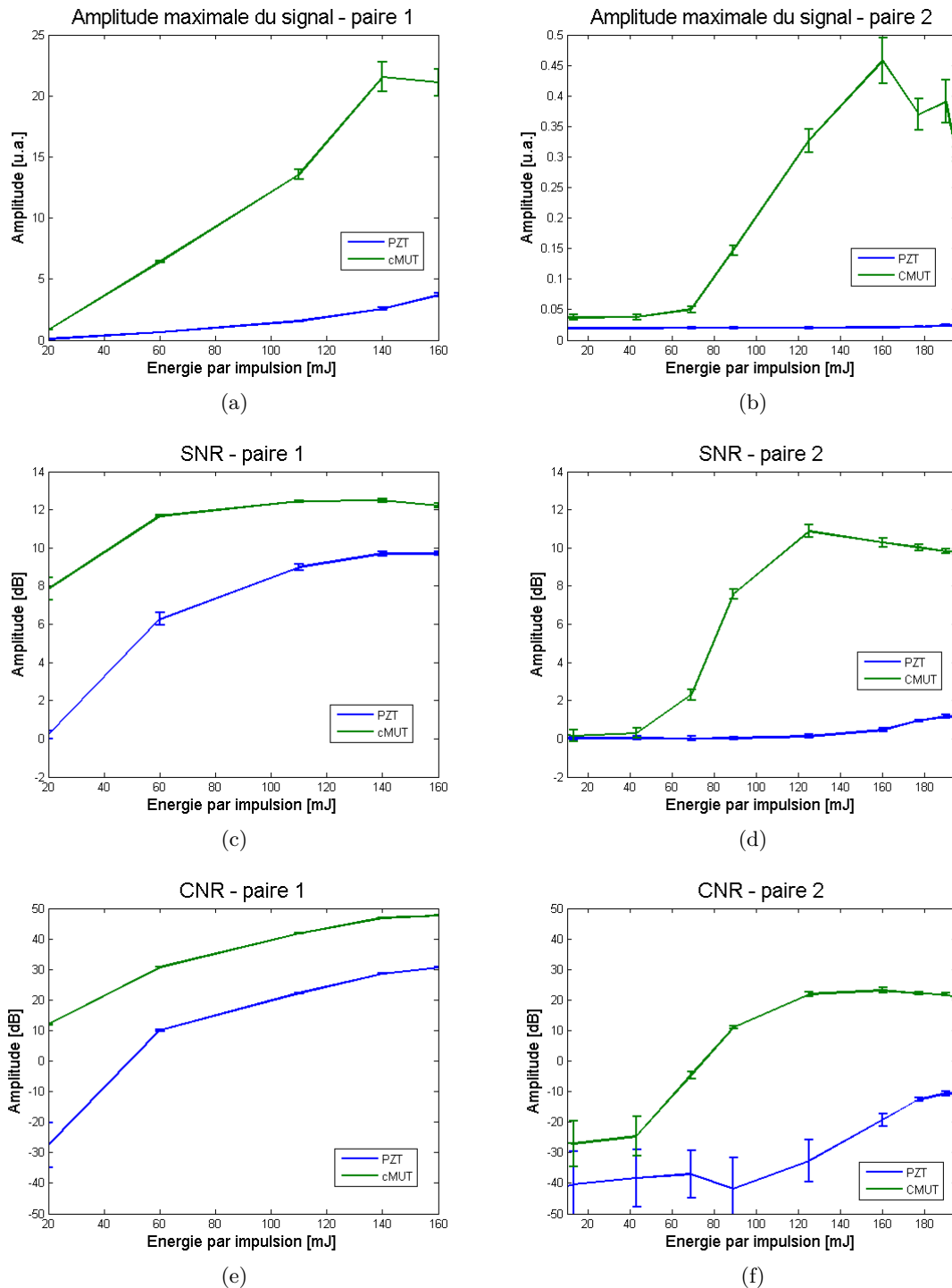


FIGURE 5.3 – Etude comparative dans le fantôme de PVA avec les paires de sondes 1 et 2 de la Table 5.3 : évolutions du (a) et (b) maximum d’amplitude du signal, (c) et (d) SNR et (e) et (f) CNR en fonction de l’énergie d’excitation, respectivement pour les couples de sondes L14-5W/60 et CMUT Vernon 1 et LA523E et CMUT ACULAB.

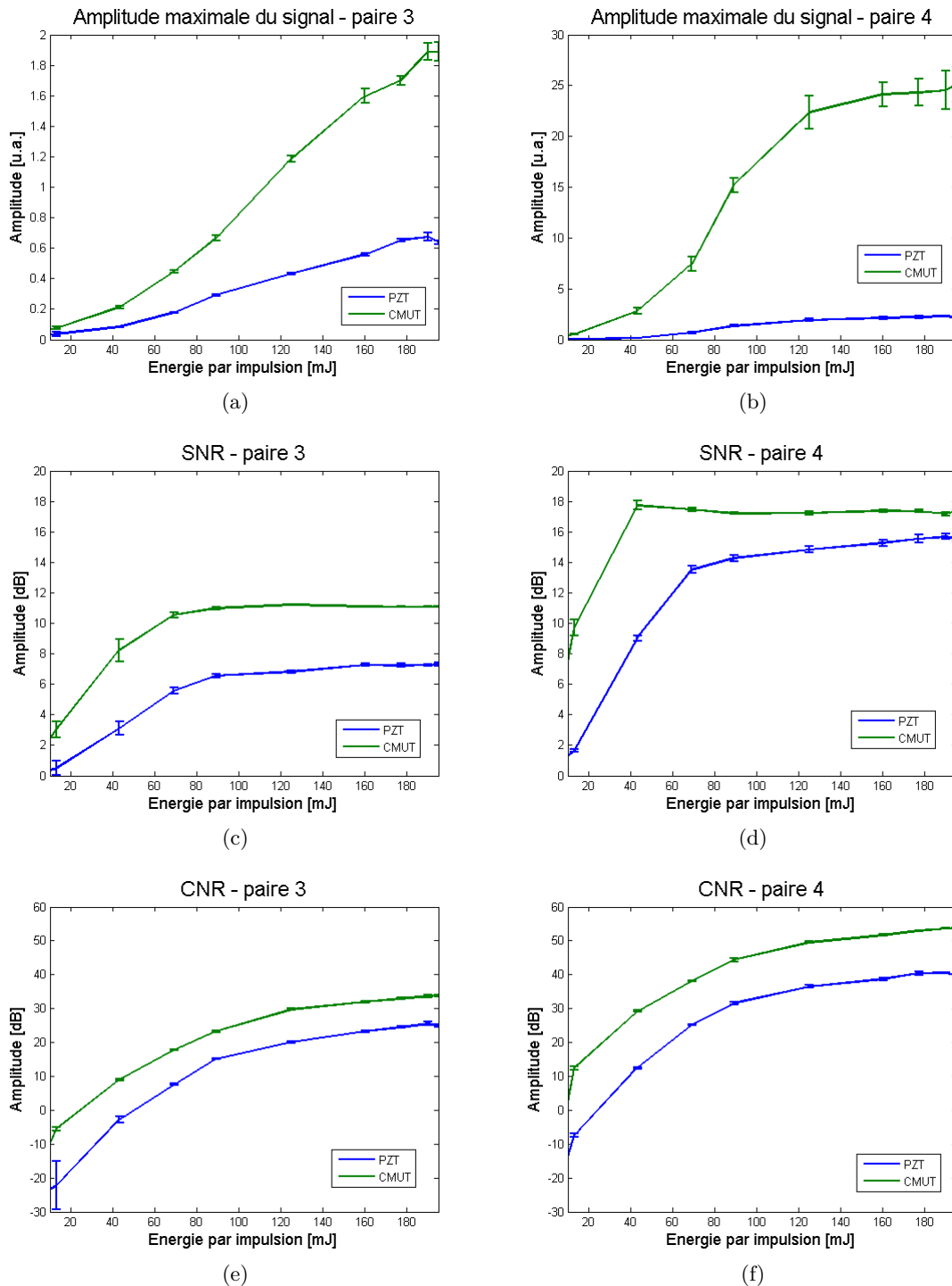


FIGURE 5.4 – Etude comparative dans le fantôme d’agar avec les paires de sondes 3 et 4 de la Table 5.3 : évolutions du (a) et (b) maximum d’amplitude du signal, (c) et (d) SNR et (e) et (f) CNR en fonction de l’énergie d’excitation, respectivement pour les couples de sondes L14-5W/60 et CMUT Vernon 2 et LA523E et CMUT ACULAB.

le spectre d'absorption de l'élément en question.

Notamment, le choix d'une longueur d'onde correspondant à un pic d'absorption de l'élément à identifier permet de localiser cet élément, qui sera la source principale de signal PA sur l'image, c'est-à-dire celui présentant le signal d'amplitude maximale. Cette identification peut également permettre de s'affranchir d'un élément non recherché en soustrayant, après pondération, l'image représentant cet absorbeur des acquisitions suivantes.

Un exemple important de ce type de méthode est la quantification du taux d'oxygénation du sang [Laufer *et al.*, 2005, Laufer *et al.*, 2006]. En effet, le sang oxygéné et le sang désoxygéné présentent des spectres d'absorption différents et bien identifiés (cf Figure 1.2). Ainsi, en réalisant plusieurs acquisitions à des longueurs d'onde d'excitation soigneusement choisies, il est possible de remonter au taux d'oxygénation du sang. De la même manière, l'imagerie PA multispectrale permet l'identification d'un composant spécifique présent dans un milieu tels que les lipides au sein de plaques d'athérome, en s'affranchissant des absorbeurs environnants [Jansen *et al.*, 2012].

Dans le cas de milieux où la composition n'est pas connue *a priori* ou pour un nombre de longueurs d'onde important, une méthode de classification et une base de données de spectres d'absorption optique est nécessaire [Jürgen Glatz and Ntziachristos, 2011].

5.2.2 Etude de faisabilité

Fantômes

Une étude a été réalisée sur plusieurs fantômes afin de tester différentes catégories d'absorbeurs optiques.

Un premier fantôme réalisé en PVA 10% et 5 cycles présente deux tubes, de diamètre intérieur 1 mm et de diamètre extérieur 2 mm, dans lesquels sont injectées deux encres possédant des spectres d'absorption bien distincts et connus (Figure 5.5 (a)). Les encres noire et vermillon présentées au chapitre 3 sont utilisées. La Table 5.6 présente les coefficients d'absorption de ces deux encres à 532 et 1064 nm.

	Encre noire	Encre vermillon
532 nm	100	23,2
1064 nm	42,7	0

TABLE 5.6 – Coefficients d'absorption des encres utilisées (u.a.).

Des absorbeurs optiques solides ont également été testés. Pour cela, un fantôme d'agar 4% contenant des inclusions rectangulaires d'agar teinté a été conçu (Figure 5.5 (b)). Deux pigments ont été utilisés pour cette étude : du graphite et du capsanthine, le pigment majoritaire du paprika. La couleur de ces pigments donnent une indication sur l'allure

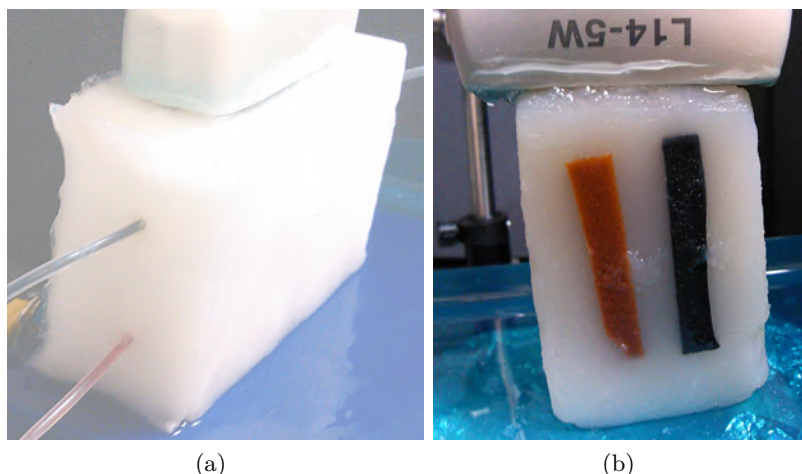


FIGURE 5.5 – Photographies des fantômes utilisés pour l'étude multispectrale : (a) fantôme de PVA contenant deux tubes remplis d'encre noir et vermillon, respectivement, et (b) fantôme d'agar contenant des inclusions rectangulaires teintées par des pigments de graphite et de capsanthine (pigment majoritaire du paprika).

vraisemblable de leur spectre mais leurs coefficients d'absorption à 532 et 1064 nm ne sont pas connus *a priori*.

Acquisitions

Pour chaque fantôme, des acquisitions PA ont été réalisées à deux longueurs d'onde d'excitations : 532 et 1064 nm. Chaque image correspond à trois acquisitions réalisées avec déplacement horizontal du faisceau laser. La même énergie d'excitation, 40 mJ/impulsion a été utilisée. Des acquisitions mode B viennent compléter ces données et permettent de mieux localiser le signal PA en superposant les deux images obtenues. Pour les encres dans le PVA, la sonde CMUT Vernon 1 a été employée tandis que pour les inclusions, il s'agit de la sonde PZT L14-5W/60.

Résultats

La Figure 5.6 présente les images PA et PAUS du premier fantôme et la Figure 5.7 celles du second. Dans les deux configurations, les deux absorbeurs peuvent facilement être distingués et identifiés grâce à ces deux acquisitions. Pour chaque expérience, il est également possible de comparer les amplitudes maximales du signal PA obtenu pour les deux absorbeurs et aux deux longueurs d'onde d'excitation. Ces valeurs sont données dans la Table 5.7. Les rapports entre les différents niveaux d'absorption ne sont pas conservés sur les acquisitions PA. Cela peut s'expliquer par différents facteurs expérimentaux comme une illumination inhomogène entre les deux absorbeurs selon la position du faisceau laser, des imperfections présentes dans le fantôme ou encore un effet induit par la présence des tubes dans le premier exemple.

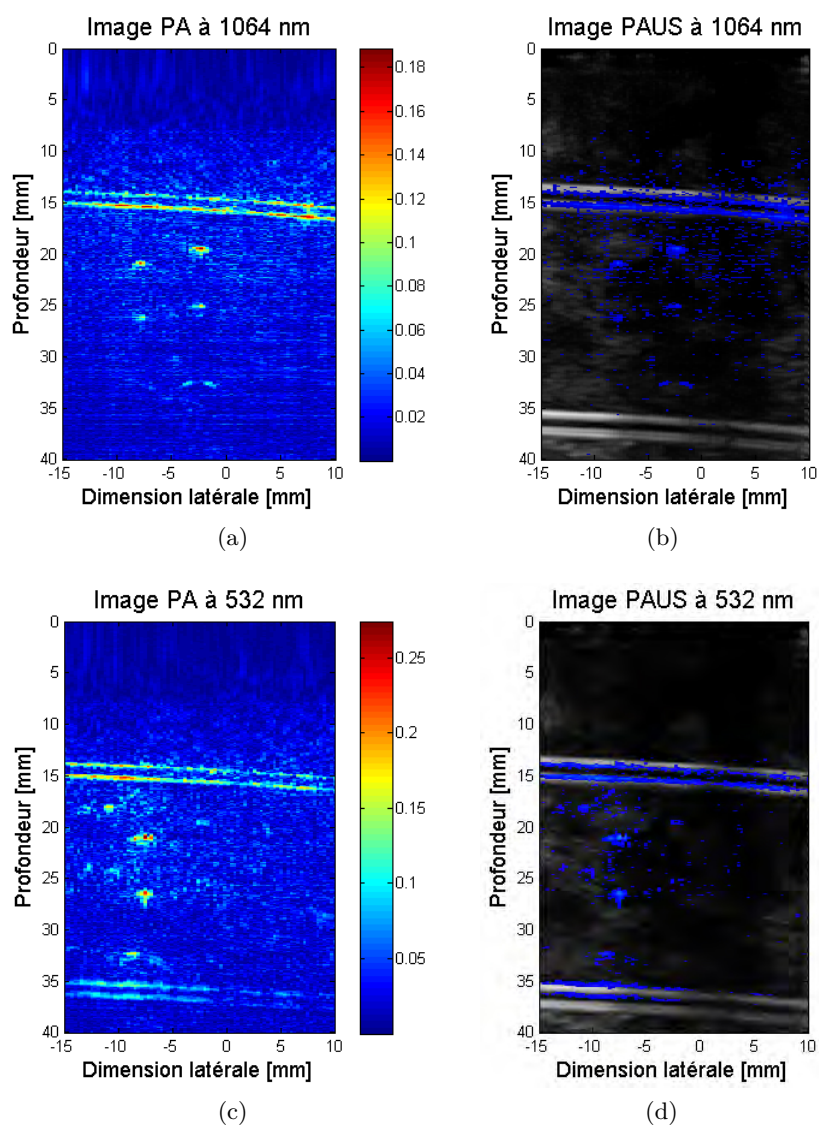


FIGURE 5.6 – Images PA et PAUS des tubes remplis d’encres noire (haut) et vermillon (bas). (a) et (b) Excitation à 1064 nm, (c) et (d) excitation à 532 nm.

	Encre noire	Encre vermillon	Graphite	Capsanthine
532 nm	100	48	56	36
1064 nm	72	0	100	0

TABLE 5.7 – Amplitudes des signaux PA (u.a.). La valeur 0 correspond au bruit du système.

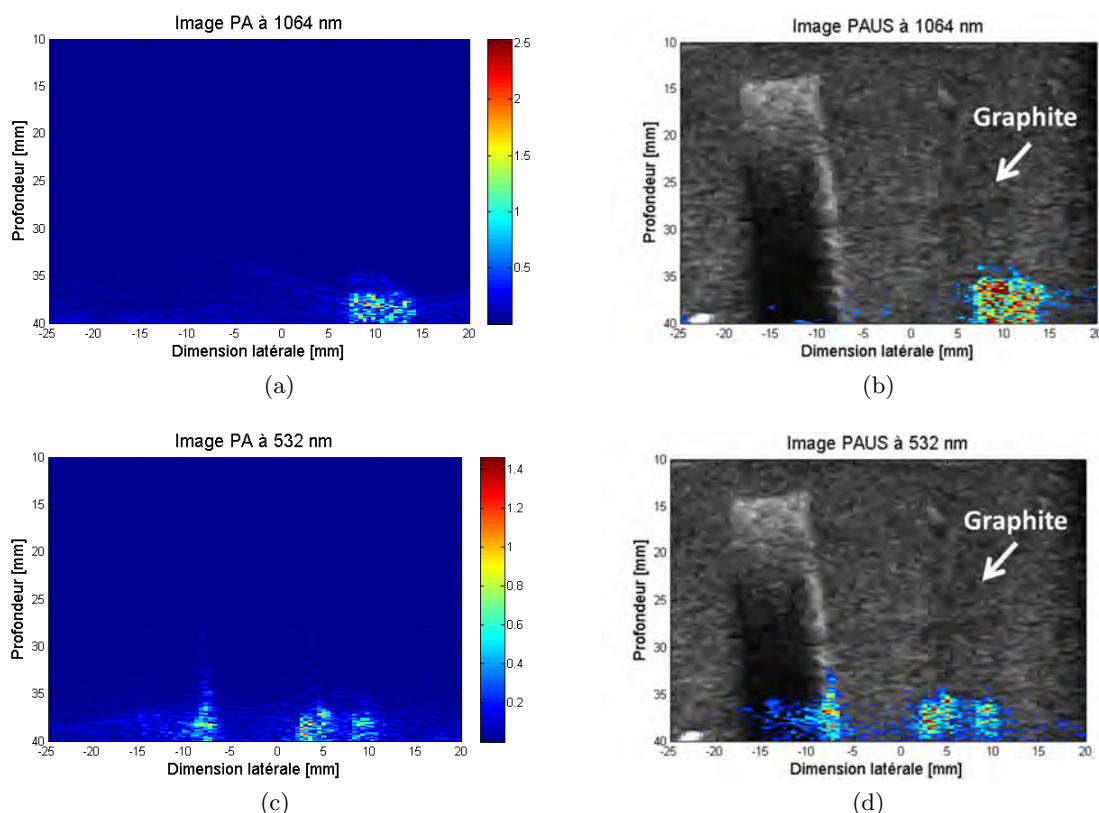


FIGURE 5.7 – Images PA et PAUS des inclusions d’agar contenant des pigments. Celle contenant du graphite est désignée par la flèche. (a) et (b) Excitation à 1064 nm, (c) et (d) excitation à 532 nm.

Une partie de ces résultats ont été présentés au *Congrès Français d’Acoustique 2014* [Vallet *et al.*, 2014b].

5.2.3 Discussion

L’utilisation d’une excitation laser multispectrale permet de différencier et de localiser différents absorbeurs et permet ainsi d’obtenir des informations fonctionnelles à partir des tissus biologiques. La possibilité de réaliser ce type d’acquisitions avec le système expérimental développé a été montrée et a permis la localisation et l’identification de plusieurs absorbeurs. Cependant, les absorbeurs utilisés possèdent des spectres d’absorption très distincts, rendant possible leur identification avec seulement deux longueurs d’onde. Ils sont également bien séparés dans le milieu. Une étape supplémentaire consisterait à multiplier le nombre d’absorbeurs. Cela nécessiterait d’augmenter le nombre de longueurs d’onde d’excitation laser, ce qui, pour des raisons matérielles dans cette étude, se ferait au détriment de l’énergie d’excitation laser.

Cette application soulève également le problème de l’identification d’un absorbeur optique à partir du signal PA reçu. Il a été observé que les rapports des coefficients d’ab-

sorption des différents absorbeurs ne sont pas conservés sur les acquisitions PA, du fait, par exemple, des défauts du fantôme ou de la position du faisceau laser. En conséquence, un algorithme robuste et une base de données des spectres d'absorption des composants potentiels du milieu à imager deviennent rapidement nécessaires pour l'identification de milieux plus complexes, en particulier pour de l'imagerie *in vivo*.

5.3 Imagerie PAUS temps-réel

5.3.1 Contexte

Son aspect temps-réel et sa facilité d'exécution font de l'imagerie échographique l'une des modalités d'imagerie les plus utilisées en clinique. De ce fait, l'aspect temps-réel représente un élément crucial pour le transfert de l'imagerie PA vers la clinique, d'autant plus qu'elle complète idéalement l'échographie.

Compte tenu des échelles de temps considérées pour la génération du signal PA et la propagation des ondes lumineuses et US, les limitations pour atteindre le temps-réel proviennent essentiellement des équipements. Il est en effet nécessaire d'augmenter la fréquence de répétition (PRF) du laser et surtout d'augmenter la fréquence d'acquisition US et la rapidité de la reconstruction des images ainsi acquises. L'imagerie PA temps-réel a ainsi pu être investiguée depuis une dizaine d'années, après avoir rendu possible l'imagerie PA rapide grâce à la parallélisation de l'acquisition des lignes RF [Ermilov *et al.*, 2006]. C'est ce que permet le module SonixDAQ, utilisé dans le cadre de cette thèse (cf section 2.4.1).

Parmi les études réalisées en temps-réel, il faut évoquer les travaux de R. Zemp dans l'équipe de L.V. Wang en microscopie PA haute fréquence [Zemp *et al.*, 2008]. A l'aide d'un laser ayant une PRF de 30 kHz, ils parviennent à atteindre les 50 images/seconde pour quelques millimètres de profondeur. Cependant l'absence d'image US rend difficile l'interprétation des signaux reçus. Deux systèmes commercialisés permettent également l'imagerie PAUS *in vivo* et temps-réel du petit animal : le VevoLAZR (FujiFilm VisualSonics Inc., Toronto, Canada) et, plus récemment, iThera Medical (Munich, Allemagne), issu des travaux de D. Razansky et V. Ntziachristos. Ce système n'a ajouté que récemment la possibilité de faire de l'imagerie PAUS (ou OPUS pour optoacoustique/ultrasonore) et il est actuellement en train d'être transféré à la clinique. Cependant ces deux équipements restent coûteux et imposants et par conséquent non transportables.

Récemment, l'équipe de M. O'Donnell a mis au point un système d'imagerie PAUS compact permettant d'obtenir jusqu'à 30 images/seconde et a montré son efficacité sur l'insertion d'une aiguille et l'injection d'encre dans du blanc de poulet, à quelques centimètres de profondeur et en utilisant plusieurs acquisitions pour chaque image [Wei *et al.*, 2015]. Leur objectif est de réaliser du suivi d'aiguille *in vivo* dans le cadre de biopsie et d'injection d'agents thérapeutiques. Si cela est déjà possible en échographie, le signal dé-

pend fortement de la position de la sonde, demandant une certaine pratique de la part de l'utilisateur, et le faible contraste dans le cas de l'injection rendent l'imagerie PA potentiellement plus intéressante.

Nous nous proposons dans cette partie d'investiguer la possibilité de réaliser de l'imagerie PA temps-réel à l'aide de la plateforme mise en place. Pour cela, le matériel utilisé et les situations à imager seront détaillées avant de présenter des extraits des séquences dynamiques enregistrées.

5.3.2 Acquisitions

Le système classiquement utilisé avec le module d'acquisition SonixDAQ permet d'acquérir une quantité importante d'images et ainsi d'obtenir une évolution temporelle sur une courte durée. Cependant le transfert des données avant leur visualisation est une limitation sur ce type d'échographe qui ne permet pas directement du temps-réel.

Pour cela, nous utilisons l'échographe de recherche ULA-OP (cf section 2.4.2), utilisable en échographie ou en mode passif pour la PA. Grâce à cet échographe de recherche, il est possible d'effectuer une acquisition et de la reconstruire en quasi-temps-réel avant affichage. De plus, une acquisition mode B et une acquisition PA peuvent être réalisées alternativement, afin de superposer les images et d'obtenir des images PAUS. Par conséquent, des images PAUS sont obtenues en quasi-temps-réel à la fréquence d'environ 2 images par seconde, du fait du traitement des images avant affichage et du transfert USB des données de l'échographe à l'ordinateur.

Afin de tester cette possibilité, deux situations ont été étudiées. La première consiste à insérer une aiguille médicale dans un fantôme d'agar 4% et de la retirer. La seconde expérience consiste à injecter de l'encre de Chine dans un puits rempli d'eau, présent dans un fantôme d'agar 4%.

5.3.3 Résultats

La Figure 5.8 présente différentes captures de la séquence dynamique obtenue. L'insertion progressive d'une aiguille métallique dans le fantôme peut être observée en imagerie échographique et en PA. Les axes et l'échelle de couleur sont maintenus sur toute la durée de la séquence.

La seconde expérience, a également donné lieu à une séquence dynamique dont différents passages sont visibles Figure 5.9. De l'encre de Chine diluée est progressivement injectée dans un puits creusé dans un bloc d'agar et rempli d'eau. L'augmentation d'énergie liée à l'augmentation de l'absorption du liquide présent peut être observée. Ces acquisitions sont néanmoins fortement dépendantes de la géométrie d'acquisition, comme cela est visible Figure 5.9.

5.3.4 Discussion

L'utilisation du ULA-OP permet l'acquisition de séquences PAUS quasi-temps-réel sur la plateforme expérimentale mise en place : deux phénomènes dynamiques ont ainsi été imagés. Les principales limitations actuelles proviennent dans un premier temps de la fenêtre observable, réduite par les capacités du ULA-OP à ne traiter que 64 voies simultanément sur les 192 que comportent la sonde, et de la durée complète de l'acquisition, incluant le temps de transfert des données de l'échographe à l'ordinateur. En effet, l'échographe étant synchronisé sur le système laser, deux impulsions lumineuses sont nécessaires pour acquérir à la fois l'image mode B en onde plane et l'image PA. Ce temps de latence, avant transfert et traitement des données, limite la fréquence d'acquisition de sorte que seuls des phénomènes relativement lents peuvent être observés. L'acquisition des signaux échographiques entre deux impulsions ou l'augmentation de la PRF du système laser permettraient de réduire cette durée.

Cependant, la faible puissance de calcul nécessaire à la reconstruction des images en temps-réel, réalisées dans notre cas sur un ordinateur portable, rend possible un gain de temps de calcul afin d'améliorer la dynamique de ces acquisitions. De plus, la petite taille de l'échographe utilisé pour cette étude permet d'envisager un système PAUS compact et mobile pour la clinique, à faible coût. Cette possibilité ouvre la voie à de nombreuses utilisations cliniques, notamment pour la chirurgie et le contrôle en temps-réel des traitements comme l'HIFU [Funke *et al.*, 2009].

5.4 Bilan général

Outre les performances actuelles du système en imagerie PA classique, évaluées au chapitre 4, plusieurs utilisations alternatives ont été présentées dans ce chapitre afin de répondre aux besoins d'une imagerie clinique.

Une telle utilisation de cette modalité requiert une amélioration du contraste des images et de la sensibilité de la détection. En effet, les faibles intensités des signaux PA *in vivo* et la présence de signaux parasites rendent difficile l'obtention d'acquisitions satisfaisantes. Il a été montré que la technologie CMUT, nouvelle technologie de capteurs US, permet d'améliorer ces performances.

L'imagerie *in vivo* nécessite également de pouvoir distinguer les différents absorbeurs présents dans le milieu, pour s'affranchir entre autres des absorbeurs environnants. Pour cela, la faisabilité d'une excitation multispectrale et de son utilisation pour l'identification d'absorbeurs a été présentée sur des milieux simples. Ce système est suffisant dans le cas d'absorbeurs bien distincts spatialement et en termes de spectres d'absorption ou pour l'identification d'un unique composant. Toutefois, l'identification des différents composants d'un milieu complexe requiert de nombreuses longueurs d'onde d'excitation et un algorithme de classification pour l'identification des éléments à partir de leurs spectres

d'absorption.

Enfin, l'imagerie temps-réel étant très recherchée en imagerie clinique, la possibilité d'acquérir des séquences dynamiques PAUS en quasi-temps-réel a été démontrée. Cette spécificité peut permettre d'améliorer le diagnostic clinique sans augmenter les durées des consultations déjà réalisées en échographie. Elle permet également d'envisager d'autres utilisations de l'imagerie PA clinique telles que l'imagerie peropératoire ou le contrôle de traitements thérapeutiques [Funke *et al.*, 2009].

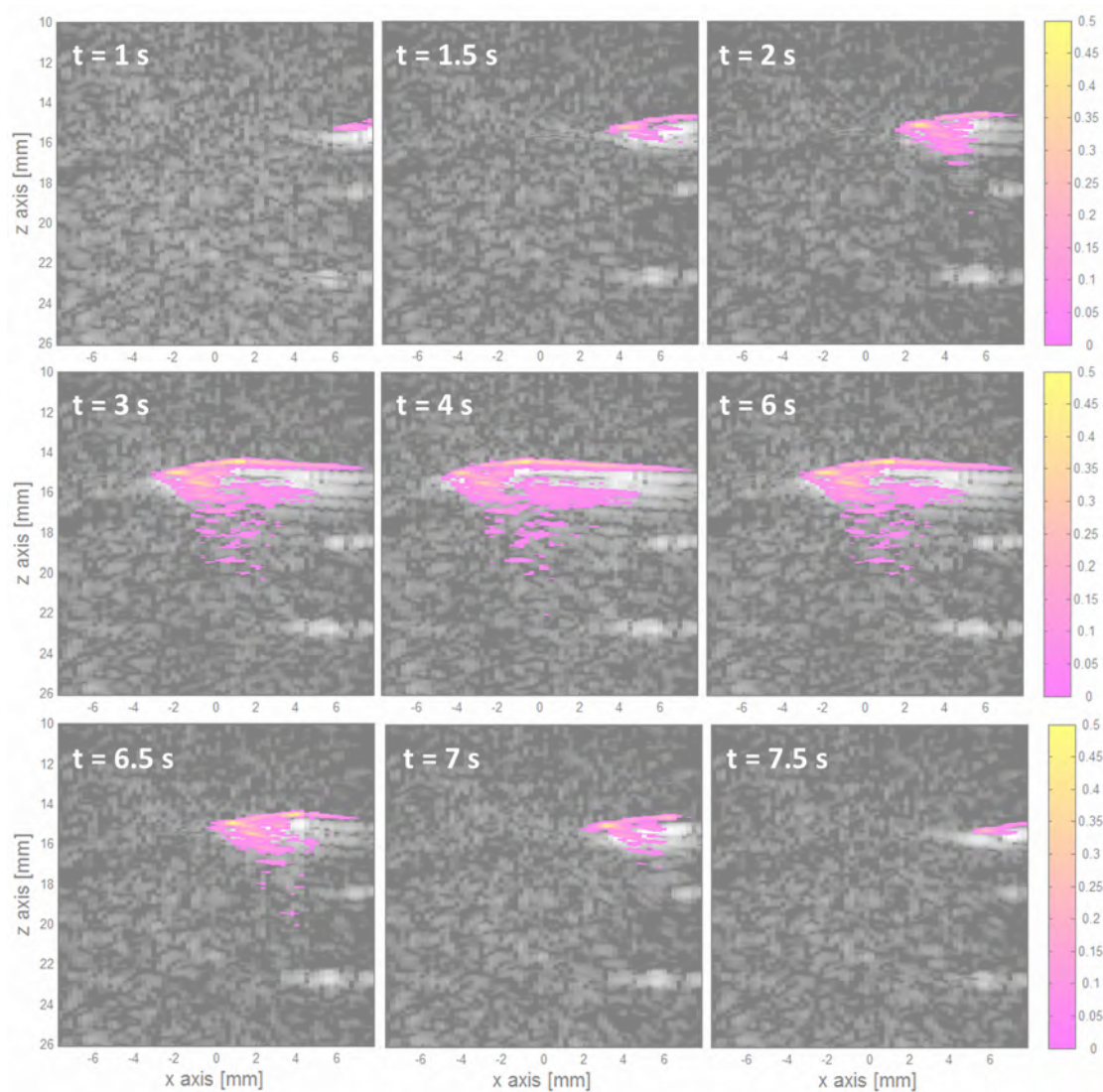


FIGURE 5.8 – Insertion d’une aiguille dans un fantôme d’agar. Les acquisitions PA sont superposées aux images mode B en temps-réel. L’échelle de couleur et les axes sont conservés tout au long de la séquence. Les temps sont indiqués en estimant la fréquence d’acquisition à 2 images/seconde.

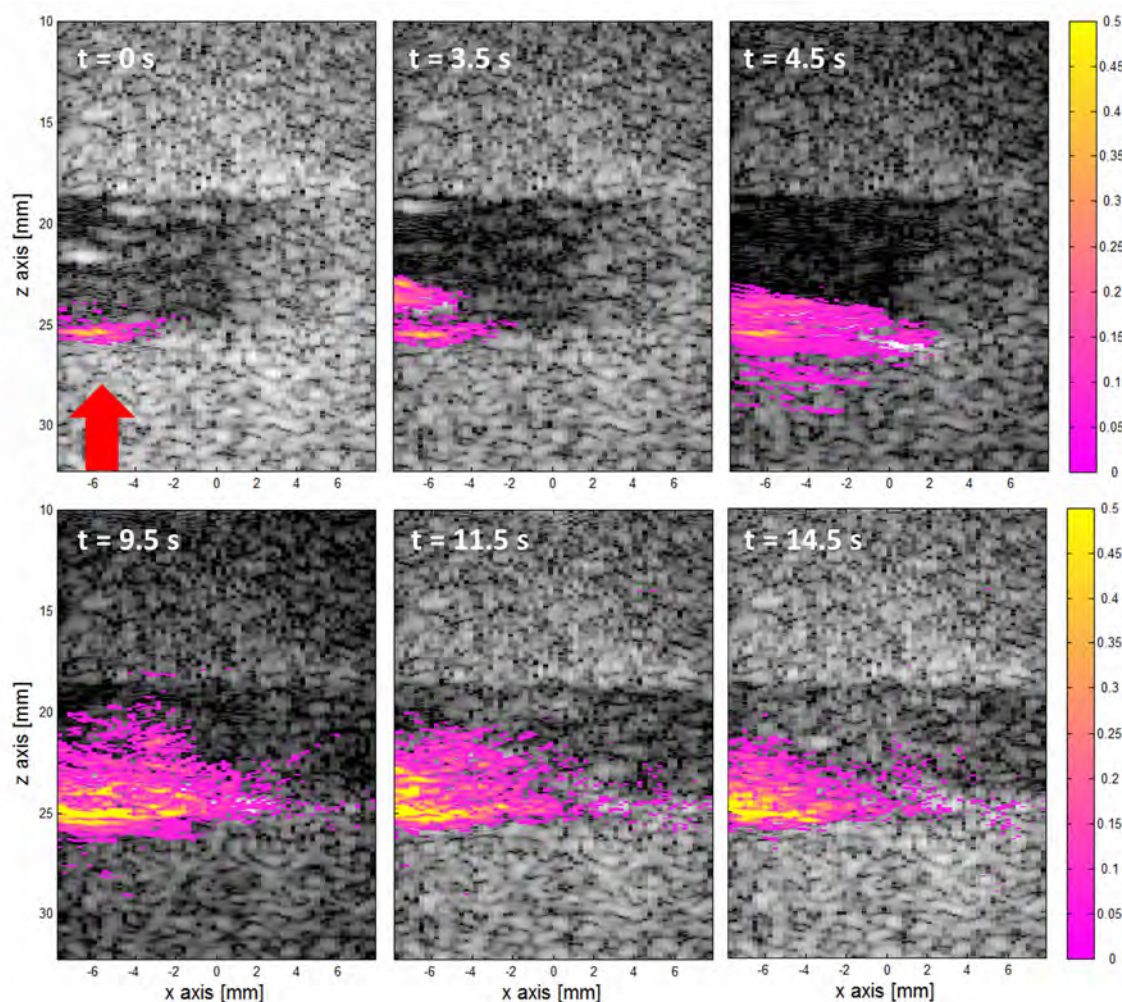


FIGURE 5.9 – Injection d’encre de Chine diluée dans un puits creusé dans un fantôme d’agar. La flèche représente la direction d’illumination. Les acquisitions PA sont superposées aux images mode B en temps-réel. L’échelle de couleur et les axes sont conservés tout au long de la séquence. Les temps sont indiqués en estimant la fréquence d’acquisition à 2 images/seconde.

Diagnostic de l'athérosclérose : apport de l'imagerie PA

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde avec 17,5 millions de décès en 2012, soit 31% de la mortalité mondiale totale [OMS, 2014]. La plupart de ces décès sont liés à des événements aigus tels que l'accident vasculaire cérébral (AVC) pour 6,7 millions d'entre eux ou encore l'infarctus aigu du myocarde. Ces événements résultent de l'obstruction d'une artère alimentant le cœur ou le cerveau, ou bien de la présence de caillots.

Ils surviennent de manière soudaine, sans symptôme préalable, de sorte qu'ils se produisent généralement en dehors des hôpitaux et peuvent entraîner des handicaps lourds ou causer la mort très rapidement. Ces pathologies touchent autant les hommes que les femmes et sont accentuées par différents facteurs de risques encore bien présents comme le tabagisme ou liés à certaines pathologies comme le diabète. Par ailleurs, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la majorité des décès dus aux maladies cardiovasculaires se produit dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires, où la prise en charge des malades est incomplète.

L'athérosclérose, une maladie des artères, et ses complications constituent la cause principale de ces pathologies cardiovasculaires. Ce chapitre présente dans un premier temps l'artère carotide, qui sera considérée dans le cadre de cette étude, puis les caractéristiques de l'athérosclérose et son développement ainsi que l'intérêt d'un diagnostic précoce de cette pathologie. Enfin, un état de l'art des modalités d'imagerie appliquées au diagnostic de cette pathologie, en particulier l'imagerie PA, sera réalisé.

6.1 Les artères

L'athérosclérose étant une maladie des artères, il est nécessaire de connaître la structure de celles-ci afin de mieux appréhender le développement de cette pathologie.

Les artères, avec les veines et les capillaires, constituent l'ensemble des vaisseaux sanguins, dont le rôle est d'assurer la distribution d'éléments vitaux, par le biais du sang, à l'ensemble du corps humain. Le rôle des artères est de transporter le sang enrichi en dioxygène et en nutriments du cœur jusqu'aux différents organes tandis que les veines amènent le sang chargé en gaz carbonique des organes au cœur. Les capillaires, ne faisant que quelques dizaines de micromètres de diamètre et ayant une paroi fine et perméable, permettent les échanges entre le sang et les organes.

Dans le cadre de cette étude, seules les artères, et en particulier l'artère carotide (cf section 6.3) seront investiguées.

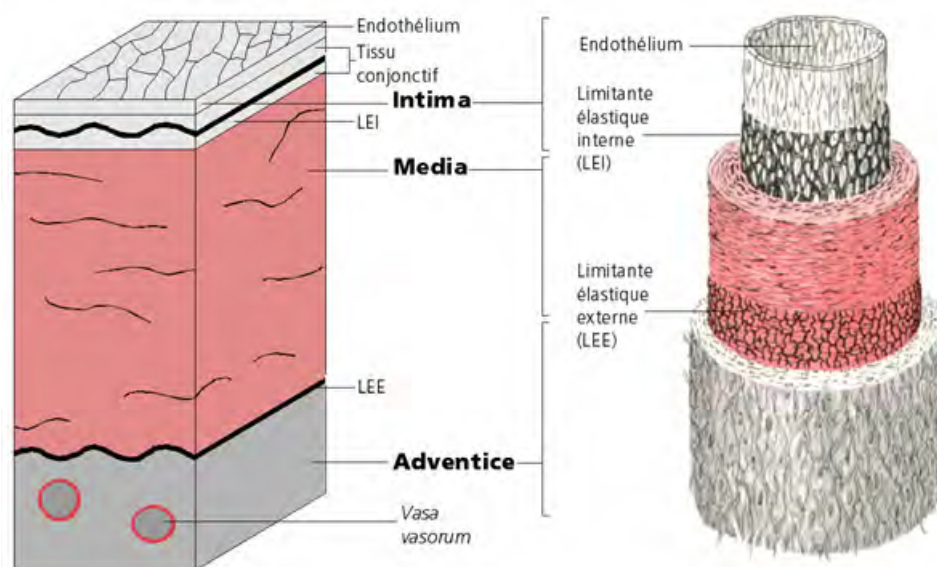


FIGURE 6.1 – Structure d'une artère : couches concentriques adventice, média, et intima, axées autour du lumen [Léoni, 2001].

Ces vaisseaux présentent un diamètre interne de 4 à 8 mm jusqu'à 2,5 cm pour l'aorte et une épaisseur pariétale d'environ 1 mm [Ganong, 2005]. Leur élasticité permet de supporter les hautes pressions sanguines. Le centre du vaisseau, où circule le sang, est appelé *lumen* ou lumière artérielle et sa paroi est composée de trois couches concentriques appelées *tuniques* : l'*adventice*, la *média* et l'*intima*, de l'extérieur à l'intérieur (Figure 6.1) [Ganong, 2005].

La couche interne, au contact du sang, est l'*intima*. Il s'agit d'une couche très fine, de l'ordre de 10 μm , comprenant l'*endothélium*. Sa fonction principale est de maintenir le sang dans les vaisseaux tout en permettant l'absorption de substances nutritives. L'intima est connectée à la média par une structure composée d'élastine et appelée *limitante élastique interne*.

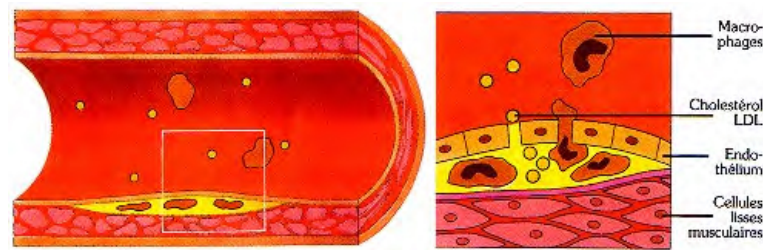


FIGURE 6.2 – Formation d'une strie lipidique.

La *média* constitue la couche intermédiaire, la plus épaisse, de l'ordre de 0,5 mm, et la plus résistante. Elle est majoritairement composée de cellules musculaires lisses et de fibres élastiques et est reliée à l'adventice par la *limitante élastique externe*.

Enfin, la couche externe de tissu conjonctif est l'*adventice*. Constituée essentiellement de fibres de collagène, l'adventice est résistante et permet la nutrition de la paroi via le réseau des vasa vasorum et sa connexion au milieu environnant.

6.2 Pathophysiologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une pathologie évolutive caractérisée par la formation de *plaques d'athérome* dans les artères de grande taille. La plaque d'athérome est un épaississement localisé de l'intima artérielle constitué d'un amoncellement de tissus fibreux dur, formant la *sclérose* ou *chape fibreuse*, entourant un centre mou constitué de lipides, appelé *athérome* ou *cœur lipidique* de la plaque.

6.2.1 Développement de la plaque d'athérome

Il existe plusieurs stades évolutifs de la plaque, à savoir la *strie lipidique*, la *lésion fibro-lipidique* et la *plaque complexe*. Les plaques d'athérome se développent à des endroits préférentiels dus à l'écoulement sanguin. Les artères atteintes varient également avec l'âge en affectant dans un premier temps l'aorte puis les artères coronaires et enfin les artères cérébrales [Lusis, 2000].

La plaque débute avec l'accumulation, sous l'endothélium, de macrophages gorgés de cholestérol (lipoprotéines LDL oxydés), appelés *cellules spumeuses*. Cette formation est appelée *strie lipidique* (Figure 6.2). Cette première phase entraîne une accumulation de lipides, de cellules musculaires lisses, de cellules sanguines et de débris nécrotiques qui vont former la chape fibreuse de la plaque avec la matrice extracellulaire. C'est le stade de la *lésion fibro-lipidique* [Lusis, 2000]. Les plaques peuvent ensuite devenir de plus en plus complexes avec l'apparition de calcifications et d'hémorragies venant des petits vaisseaux qui se développent dans la lésion à partir de la media (Figure 6.3). Ces lésions peuvent progressivement grossir, provoquant une *sténose* de l'artère, c'est-à-dire un rétrécissement du lumen qui va réduire, voire bloquer la circulation sanguine (Figure 6.4). Ce phénomène

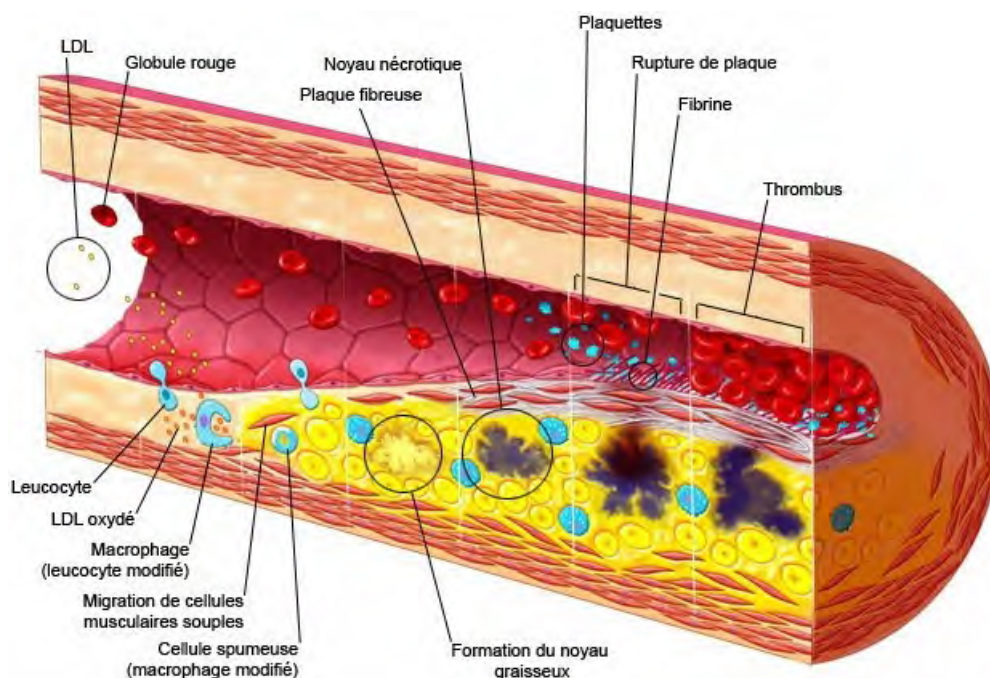


FIGURE 6.3 – Stades de développement d’une plaque d’athérome de la strie lipidique à la rupture de plaque et rétrécissement de la lumière artérielle avec formation d’un caillot de sang ou *thrombus*. Source : cprv.pagesperso-orange.fr/atherome.htm.

a pour conséquence grave le manque d’oxygénation des organes mais également la fatigue du cœur, sur-sollicité pour compenser le faible débit.

Mais les complications cliniques aiguës, appelés *syndrômes coronariens aigus*, sont dues aux *thromboses* ou caillots causés par une rupture de plaque dite à risque et venant générer un infarctus du myocarde ou une attaque. Plus précisément, lors de la rupture de l’endothélium et donc de la plaque, la brèche formée est obstruée par une agrégation des plaquettes sanguines et la formation d’un caillot sanguin qui peut rapidement obstruer totalement le vaisseau (*thrombose*) ou se détacher et bloquer la circulation sanguine plus en aval. La plaque peut également se détacher partiellement et obstruer l’artère ou, plus rarement, libérer son contenu et faire une embolie de cholestérol [Kronzon and Saric, 2010].

Afin de mieux comprendre l’impact des ruptures de plaques dans la proportion des décès dus à des complications cardiovasculaires, l’étude réalisée par A. Finn *et al.* en 2010 peut être considérée : sur 800 cas de mort soudaine par complications cardiaques, 55 à 60% des sujets ont pour cause du décès une rupture de plaque, 30 à 35% l’érosion de celle-ci et 2 à 7% la calcification de nodules provoquant un thrombus [Finn *et al.*, 2010].

De ce fait, la prévention des maladies cardiovasculaires passe par un diagnostic précoce des plaques dites vulnérables, proches de la rupture. La littérature montre que les pratiques cliniques actuelles se focalisent principalement sur le rétablissement du flux sanguin et n’ont pas d’impact sur l’apparition de nouvelles complications. Or, l’athérosclérose est une pathologie dont l’évolution est rapide et imprévisible, nécessitant des examens fréquents.

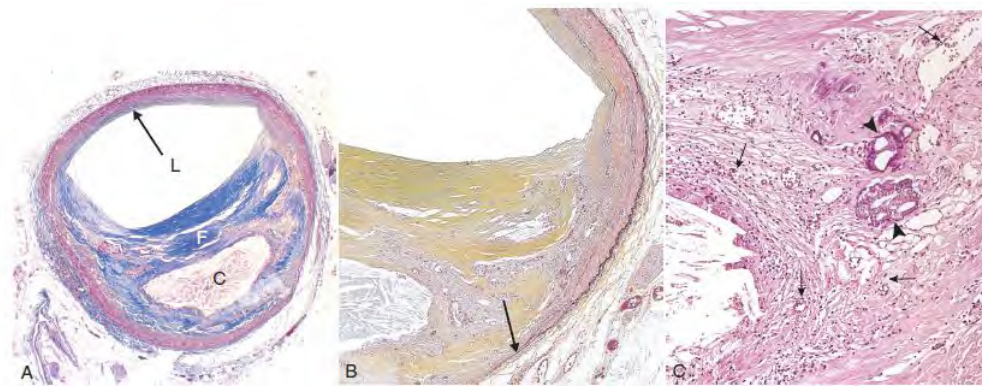


FIGURE 6.4 – (A) Vue d'ensemble montrant la chape fibreuse (F), le centre nécrotique (C) de la plaque et la lumière (L) de l'artère modérément sténosée. Un segment de la paroi artérielle reste intact (flèche) conférant à la lésion un aspect excentré. Le collagène est coloré en bleu. (B) Photographie d'un grossissement de la même plaque, après coloration des fibres élastiques en noir, soulignant que les limitantes élastiques interne et externe sont détruites et que la média est amincie en regard de zone où la plaque est d'épaisseur maximale (flèche). (C) Grossissement de la jonction entre la coque fibreuse et le centre nécrotique, montrant des cellules inflammatoires éparses, des calcifications (pointes de flèches) et des néovaisseaux (flèches). *Source : campus.cerimes.fr*

Par conséquent, une méthode de détection précoce, non invasive et à faible coût doit être investiguée, afin d'augmenter la fréquence des examens et réduire les risques potentiels.

6.2.2 Plaques vulnérables

Les jeunes plaques sont plus susceptibles de rompre de par leur instabilité, d'où la nécessité de réaliser un diagnostic précoce des plaques d'athérome et de déterminer leur vulnérabilité.

Différents éléments peuvent être présents au sein d'une plaque d'athérome : des lipides (cholestérol oxydé LDL), du collagène (tissus fibreux), des cellules musculaires souples, des macrophages et des cellules sanguines. La rupture de plaque renvoie à une lésion constituée d'un cœur nécrotique maintenu par une chape fibreuse amincie et infiltrée par des macrophages et lymphocytes. La rupture entraîne une thrombose avec le contact du sang en circulation avec le cœur nécrotique, fortement thrombogène.

Des médecins se sont réunis en 2003 afin d'établir des critères de vulnérabilité pour la plaque d'athérome en les classant en deux catégories : les critères principaux, dont la présence d'un seul suffit à garantir un risque plus élevé de la plaque, et les critères secondaires [Nagavi *et al.*, 2003].

Parmi les critères principaux se trouvent le niveau d'inflammation et l'épaisseur de la chape fibreuse inférieure à 100 μm associée à un large cœur lipidique (plus de 40% du volume total de la plaque). Sont également identifiés la dénudation de l'endothélium avec agrégation de plaquettes, la fissuration de la plaque et la présence d'une sténose sévère. Les

critères mineurs consistent en la présence de nodules calcifiés ou d'hémorragie intraplaque et une disfonctionnement de l'endothélium (vasodilatation).

Le niveau d'inflammation peut être évalué par la présence de macrophages mais également de *matrices métalloprotéinases* (MMP). En effet, trois classes de MMP apparaissent principalement dans les régions de plaques avancées avec leurs inhibiteurs endogènes et la sur-expression des MMP activées constitue un marqueur de l'instabilité de la plaque [Galis *et al.*, 1994].

L'hémorragie intraplaque est un facteur contribuant à l'expansion du cœur nécrotique. Ces hémorragies proviennent du vasa vasorum qui infiltre la plaque depuis l'adventice en réponse à l'environnement hypoxique créé par la croissance de la lésion et la présence de macrophages [Finn *et al.*, 2010]. Une hémorragie dans la plaque ou la formation d'un caillot entre les lipides et le sang peuvent également être observés juste avant la rupture de la plaque ou au moment de celle-ci.

En conclusion, les critères permettant d'estimer la vulnérabilité, et donc la possible rupture de plaques à risque, sont principalement sa composition, la solidité de la chape fibreuse et le niveau d'inflammation. Connaître la composition de la plaque est également important pour le choix de la thérapie appropriée.

6.3 L'artère carotide

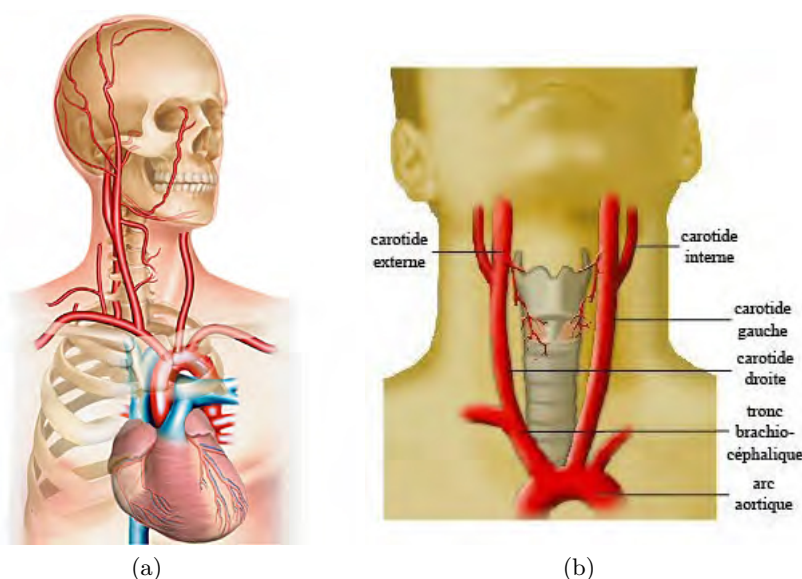


FIGURE 6.5 – L'artère carotide : (a) place de l'artère carotide dans le système vasculaire et (b) localisation des artères carotides droite et gauche ainsi que de la bifurcation carotidienne. Sources : (a) *Encyclopédie Larousse*, www.larousse.fr et (b) chirvasculaire.free.fr

L'artère carotide, par son accessibilité pour l'imagerie et la chirurgie et son étude privilégiée en échographie et échographie Doppler constitue une artère de choix pour le

diagnostic de l'athérosclérose. Cette section présente la structure de l'artère carotide et son rôle dans le développement de l'athérosclérose.

6.3.1 Morphologie de l'artère carotide

L'artère carotide, située dans le cou, entre 2 et 4 cm de profondeur, est une des artères principales du corps humain. Son rôle est d'assurer l'alimentation en sang de la tête (Figure 6.5).

Il existe en réalité deux artères carotides similaires situées de part et d'autre du cou de manière symétrique et appelées *carotide droite* et *carotide gauche*. Leur origine est différente mais leur trajet est identique. L'artère carotide droite provient du tronc brachio-céphalique et la gauche est directement issue de la crosse de l'aorte. Les deux montent dans le cou et bifurquent en deux branches à hauteur du cartilage thyroïde. Dans cette étude, le terme carotide désigne indépendamment l'une ou l'autre.

L'artère carotide comporte également une bifurcation, dite *bulbe carotidien* (Figure 6.5 (b)), qui sépare la carotide *commune* ou *primitive* des carotides *externe* et *interne*. La carotide interne alimente le cerveau et la carotide externe alimente les régions superficielles de la tête. Par sa localisation, elle est aisément visualisée en échographie par voie cutanée.

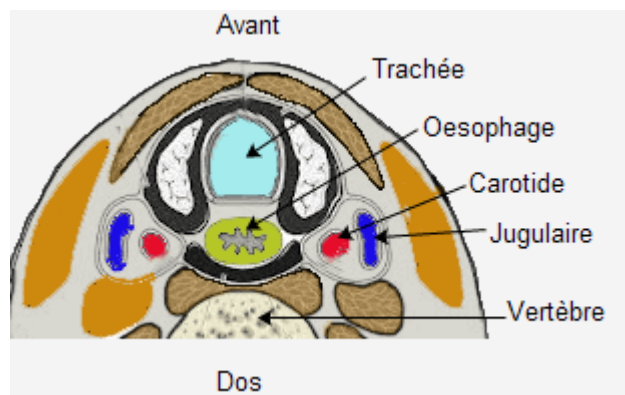


FIGURE 6.6 – Coupe anatomique transversale du cou. *Source* : www.formationambulancier.fr

En utilisant une sonde US linéaire, le champ d'observation est limité à un angle de 90 à 100 ° autour de la carotide. Au-delà, d'autres structures anatomiques, principalement la trachée, ne permettent pas une observation de cette artère (Figure 6.6).

6.3.2 Carotide et athérosclérose

Le développement de plaques d'athérome au niveau de la carotide se produit en particulier au niveau de la bifurcation ou en dessous de l'angle maxillaire. En effet, la dynamique sanguine au niveau de la bifurcation favorise l'accumulation de lipides et de débris formant la plaque.

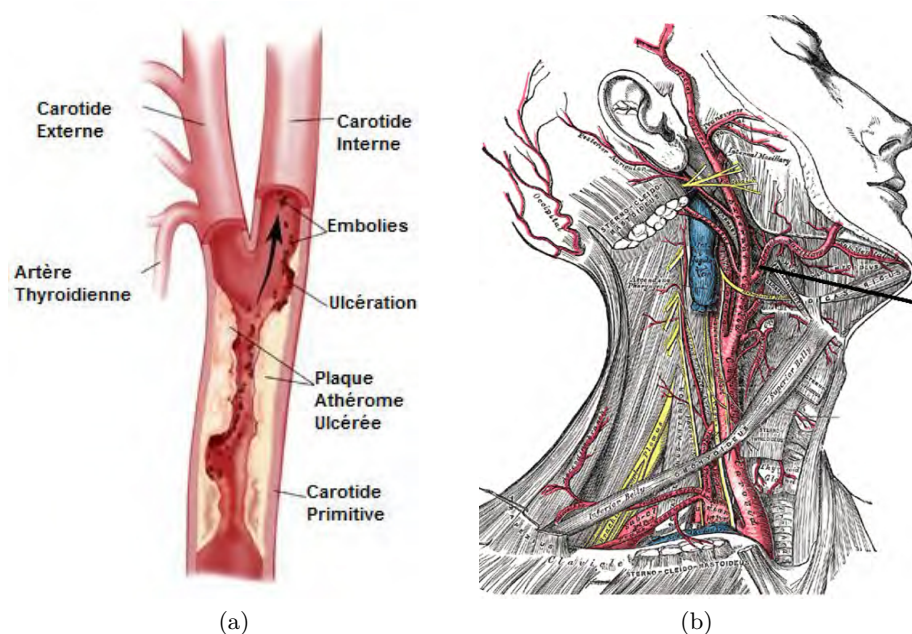


FIGURE 6.7 – (a) Bulbe carotidien avec développement privilégié de plaques d'athérome et (b) position de l'artère carotide en dessous de l'angle maxillaire.

Source : (a) www.dr-azencott.com, (b) *Medical gallery of Mikael Häggström 2014, Wiki-versity Journal of Medicine 1(2)*.

De plus, les plaques vulnérables apparaissant généralement à différents endroits du corps humain, le diagnostic de l'athérosclérose au niveau du bulbe carotidien ou de la carotide interne permet ainsi d'avoir un aperçu de l'état général des artères du patient [Finn *et al.*, 2010]. L'artère carotide interne est d'autant plus importante car, alimentant le cerveau, sa sténose ou la rupture d'une plaque peut entraîner un AVC.

6.4 Imagerie de la plaque d'athérome

En réponse aux besoins actuels, de nombreuses modalités d'imagerie ont été appliquées à la détection de plaques d'athérome et à la caractérisation de leur composition.

6.4.1 Imagerie clinique

Parmi ces modalités, l'échographie intravasculaire (IVUS) est la technique d'imagerie la plus largement utilisée. Elle permet de déterminer l'épaisseur de la paroi artérielle avec une bonne résolution spatiale (inférieure à $100\ \mu\text{m}$), ce qui permet de révéler la morphologie de la plaque et la présence de calcification mais fournit peu d'indications sur les autres constituants de la plaque, tels que les lipides. L'élastographie basée sur l'échographie intravasculaire est également utilisée pour détecter la contrainte sur le vaisseau, corrélée avec la présence de plaques riches en lipides [Sheth and Strauss, 2004, Carlier *et al.*, 2002].

La tomographie par cohérence optique (OCT) intravasculaire permet de visualiser la plaque dans les artères coronaires avec une très bonne résolution (inférieure à 10 μm) mais la profondeur de pénétration ne permet pas d'imager les plaques les plus épaisses et le sang doit être remplacé par une solution saline, ce qui limite le temps de visualisation et la zone imagée. Les autres modalités d'imagerie intravasculaires (angioscopie, thermographie, spectroscopie Raman et spectroscopie en proche IR) fournissent des informations sur la composition superficielle de la plaque mais pas sur la structure précise en profondeur [Allen *et al.*, 2012].

L'imagerie CT ultra-rapide (UFCT) offre une résolution adéquate et des temps d'acquisition suffisamment courts pour s'affranchir du mouvement des vaisseaux mais cette modalité permet uniquement de détecter les dépôts de calcium et nécessite des radiations ionisantes [Wong *et al.*, 1994, Agatston *et al.*, 1994].

Actuellement, la modalité d'imagerie la mieux adaptée à la détection de plaques d'athérome est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Non invasive, elle permet d'augmenter la fréquence des examens et fournit des informations sur la composition de la plaque [Skilton *et al.*, 2011, Boussel *et al.*, 2007]. Cependant elle est soumise au mouvement des vaisseaux, non négligeable pour un temps d'acquisition long (haute résolution) [Oppenheim *et al.*, 2008, Boussel *et al.*, 2006], et l'accès aux équipements est limité, du fait de leur coût.

Cette contrainte de coût et d'accessibilité, tout comme la rapidité de l'examen, fait de l'échographie une technique d'imagerie intéressante pour le diagnostic d'une pathologie évolutive comme l'athérosclérose. Le principal critère actuellement étudié en échographie classique est l'impact de la plaque sur le flux sanguin. Cela se fait par un examen de flux Doppler par voie cutanée (Figure 6.8).

6.4.2 Imagerie PA

Le développement de l'imagerie PA se traduit également par son application au diagnostic de nombreuses pathologies. En effet, puisque les principaux composants des tissus biologiques sont des absorbeurs optiques facilement discriminables, cette modalité d'imagerie est précieuse pour identifier des milieux et leurs composants. Cette spécificité présente un intérêt particulier pour l'identification de plaques d'athérome dites vulnérables.

Il est notamment possible de distinguer, par leurs différences d'absorption optique, les différents composants de la plaque : lipides, eau, sang (oxygéné et désoxygéné) et collagène (cf Figure 6.9).

Deux axes principaux peuvent être observés en ce qui concerne l'application de l'imagerie PA à l'identification de plaques vulnérables : la détection ou différenciation de lipides (axe principal) et la détection du niveau d'inflammation de la plaque en utilisant des agents de contraste.

Les premiers à s'être intéressés à la détection de la plaque en imagerie PA sont les

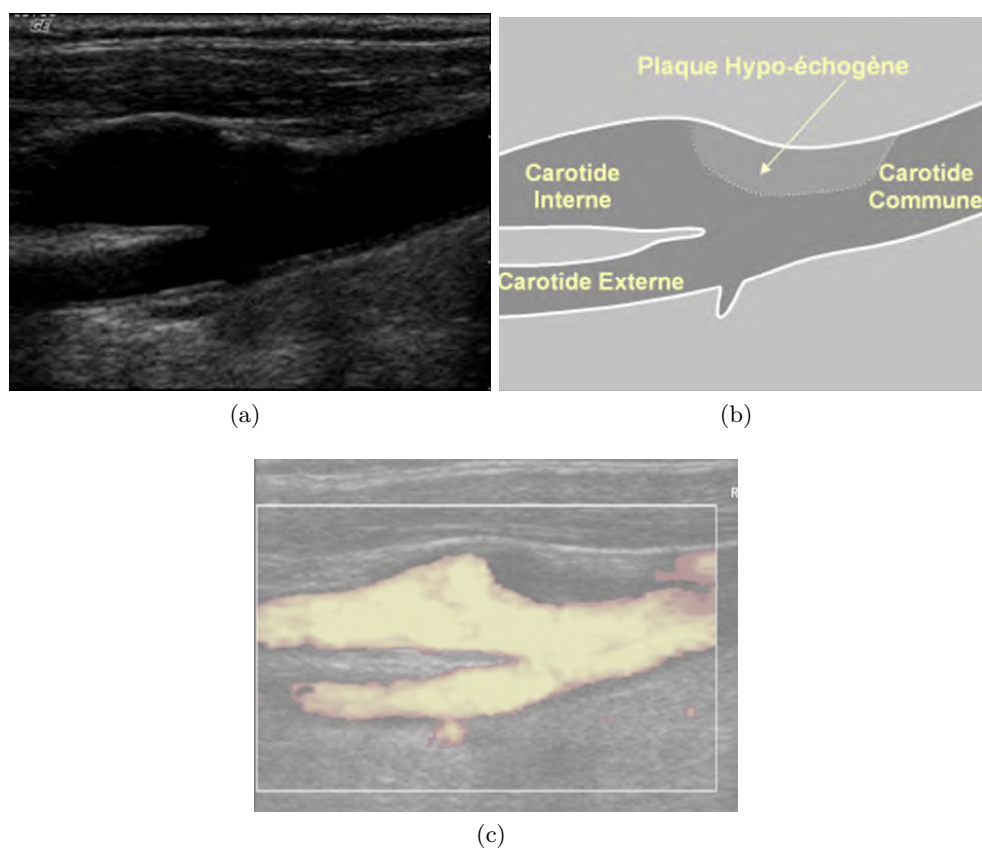


FIGURE 6.8 – Examen échographique de la carotide au niveau de la bifurcation chez un patient présentant une plaque d'athérome : (a) échographie mode B de la zone, la plaque s'observant difficilement à cause de son hypoéchogénicité, (b) représentation schématique de la zone localisant la plaque et (c) échographie Doppler permettant de visualiser la plaque et son retentissement sur le flux sanguin. *Source : ultrasonographie-vasculaire.edu.umontpellier.fr*

chercheurs de l'équipe de S. Emelianov en 2007 [Wang *et al.*, 2007, Sethuraman *et al.*, 2007]. Ils s'intéressent alors à la détection du niveau d'inflammation de la plaque en intravasculaire (IVPA) et effectuent plusieurs études sur fantômes. Des cathéters ont également été conçus pour cette application [Sethuraman *et al.*, 2007, Emelianov *et al.*, 2013]. L'idée consiste à détecter des macrophages en utilisant, comme absorbeurs optiques, des nanoparticules d'or ingérées par ces derniers [Wang *et al.*, 2007, Wang *et al.*, 2009b]. L'ingestion des nanoparticules par les macrophages affecte le spectre d'absorption de ces agents de contraste, permettant ainsi de différencier les nanoparticules en circulation de celles ingérées, marquant la présence de macrophages. En 2009, une étude de faisabilité est réalisée sur fantôme et aorte de lapin *ex vivo* [Wang *et al.*, 2009b]. D'autres travaux sur la détection de l'inflammation au niveau de la plaque ont également été réalisés plus récemment par l'équipe de D. Razansky [Razansky *et al.*, 2012]. L'inflammation est détectée *ex vivo* grâce à un agent de contraste, le MMPSence 680, activable par l'activité des matrices métalloprotéinases (MMPs), un marqueur de l'inflammation. Les coefficients d'absorption de

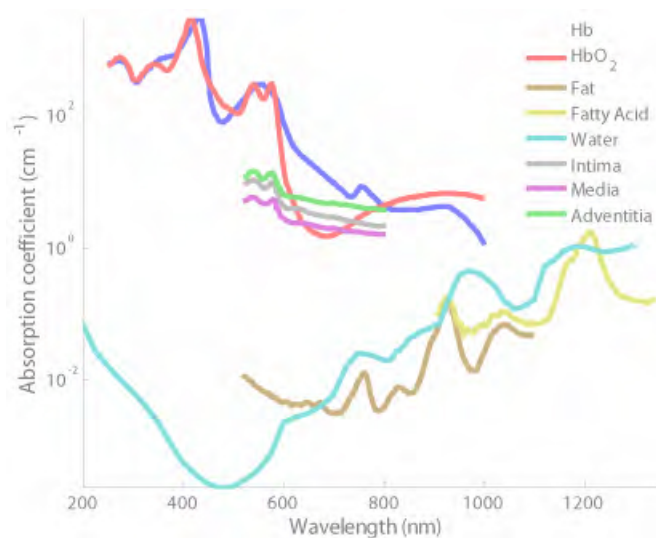


FIGURE 6.9 – Spectres d'absorption des principaux composants de la plaque d'athérome [Wang *et al.*, 2010].

l'agent de contraste inactif et de sa version active étant égaux à 635 nm et suffisamment distincts à 675 nm, seulement deux longueurs d'onde sont nécessaires.

Le second axe, qui s'intéresse à la composition de la plaque en termes de lipides, a été étudié plus tardivement mais a connu un intérêt croissant au cours de ces dernières années, en particulier pour deux équipes de recherche : celle de S. Emelianov à l'Université du Texas (Austin, Texas, Etats Unis) et celle de A. van der Steen et G. van Soest à Erasmus MC (Rotterdam, Pays Bas).

En 2009, l'équipe de S. Emelianov propose un système d'imagerie IVPA multispectral, en proche IR (1200-1230 nm), avec une méthode de corrélation intra-classe (ICC) en post-traitement permettant de déduire des signaux PA les différents composants de la plaque à partir des spectres d'absorption de ces derniers [Wang *et al.*, 2009a]. La méthode est relativement simple et donne des résultats corrects pour la détection des lipides *ex vivo* et sur le modèle du lapin puis sur des artères coronaires humaines *ex vivo* [Wang *et al.*, 2012].

L'équipe de A. van der Steen et G. van Soest travaille également sur la détection et différenciation des lipides de la plaque depuis 2011 [Jansen *et al.*, 2011, Jansen *et al.*, 2012] avec le développement préalable d'un cathéter adapté à l'étude en 2010 [Jansen *et al.*, 2010]. Leurs travaux sont similaires à ceux d'Emelianov sur les lipides, à savoir l'acquisition d'images en IVPA multispectrale puis l'identification des différentes régions par le calcul d'un coefficient de corrélation ou d'une différence relative du signal PA entre deux acquisitions. Il a été montré que la détection des lipides au niveau de la plaque est possible avec seulement deux longueurs d'onde, ce qui est intéressant pour l'imagerie *in vivo*, mais il faut six longueurs d'onde pour commencer à différencier les lipides de la plaque et ceux des tissus environnants (péri-adventitiels), en réalisant au préalable les spectres

d'absorption des différents types de lipides étudiés [Jansen *et al.*, 2014].

Jusqu'à 2012, les expériences étaient réalisées sur fantômes ou artères *ex vivo* à travers de l'eau. L'équipe de P. Beard à l'University College London (Londres, Angleterre) est la première à tenter la détection des lipides de la plaque à travers du sang en exploitant la faible absorption de celui-ci en IR [Allen *et al.*, 2012]. Ils ont imagé une plaque riche en lipides dans une aorte humaine *ex vivo* à travers 2,8 mm de sang. De la même manière que précédemment, ils relient ensuite l'information obtenue par l'intensité du signal PA et les spectres d'absorption des différents composants de la plaque d'athérome. La même année, l'équipe de S. Emelianov utilise cette fois des agents de contraste, à savoir des nanotiges d'or conjuguées à du polyéthylène glycol (PEG-AUNR), pour réaliser la détection des lipides à travers du sang [Yeager *et al.*, 2012]. Une première étude *in vivo* à 1720 nm sur l'aorte abdominale du lapin est également réalisée en 2012 [Wang *et al.*, 2012]. Une artère coronaire humaine *ex vivo*, remplie d'un substitut de sang humain, est alors également imagée.

Le point commun des travaux cités est leur caractère intravasculaire. Une étude de faisabilité sur fantômes a été débutée par P. Kruizinga à MC Erasmus en utilisant une fibre optique amenée au niveau de la carotide via le nez et une réception US externe par sonde linéaire [Kruizinga *et al.*, 2014].

6.4.3 Bilan

Les protocoles d'imagerie PA actuels apportent des informations utiles sur la composition de la plaque en termes de lipides, en complément de l'échographie classique ou Doppler, permettant un meilleur diagnostic de la vulnérabilité des plaques d'athérome. Cependant ces systèmes sont essentiellement intravasculaires ce qui les rend plus difficilement transposables en clinique. En effet, l'examen est traumatisant pour le patient et les longues durées d'acquisition les rendent incompatibles avec de l'imagerie temps-réel.

La suite de ces travaux a pour objectif de mettre en place un protocole d'imagerie PA pour le diagnostic précoce de la plaque d'athérome vulnérable qui serait plus aisément transférable en clinique avec une approche non intravasculaire et des temps d'acquisition restreints. Pour cela, le choix de l'artère carotide est pertinent par son accessibilité et s'inscrit dans une continuité avec les outils et examens de diagnostic actuellement utilisés.

Cependant, une approche externe est soumise à plusieurs difficultés, notamment l'apport d'énergie lumineuse au niveau de la plaque dans le respect de l'EMP cutanée. Au niveau de la carotide, pourtant peu profonde, la barrière de la peau puis les phénomènes de diffusion, d'atténuation et d'absorption dans les tissus rendent ardue l'excitation du milieu. Compte tenu de cette difficulté, une illumination interne comme celle proposée par P. Kruizinga et G. van Soest présente une alternative intéressante qui sera étudiée dans la suite de ces travaux [Kruizinga *et al.*, 2014].

Application à la détection de plaques d'athérome vulnérables : étude de faisabilité

L'objectif de cette étude est d'élaborer un protocole d'imagerie PA non invasif afin de déterminer la présence de lipides au sein de plaques d'athérome situées au niveau de l'artère carotide. Ces informations de composition apportent des éléments de réponse complémentaires pour le médecin sur la vulnérabilité de la plaque. Le protocole mis en place se veut proche des protocoles d'imagerie actuellement utilisés en échographie de la carotide, afin d'être facilement transférable à la clinique.

Actuellement, les plaques sont détectées en échographie classique (informations structurales) et en échographie Doppler (perturbations du flux sanguin). L'idée est de réussir à amener une excitation laser pour passer en mode PA/PAUS pour détecter la présence de lipides dans ces zones et évaluer la vulnérabilité de la plaque. Ce chapitre présente l'approche choisie pour l'application de l'imagerie PA à la détection de plaques d'athérome vulnérables et l'étude de faisabilité conçue et réalisée sur fantômes.

7.1 Approche visée

Afin de rester au plus proche des protocoles cliniques actuellement utilisés, l'approche considérée prévoit une détection des signaux PA par voie cutanée à l'aide d'une sonde US

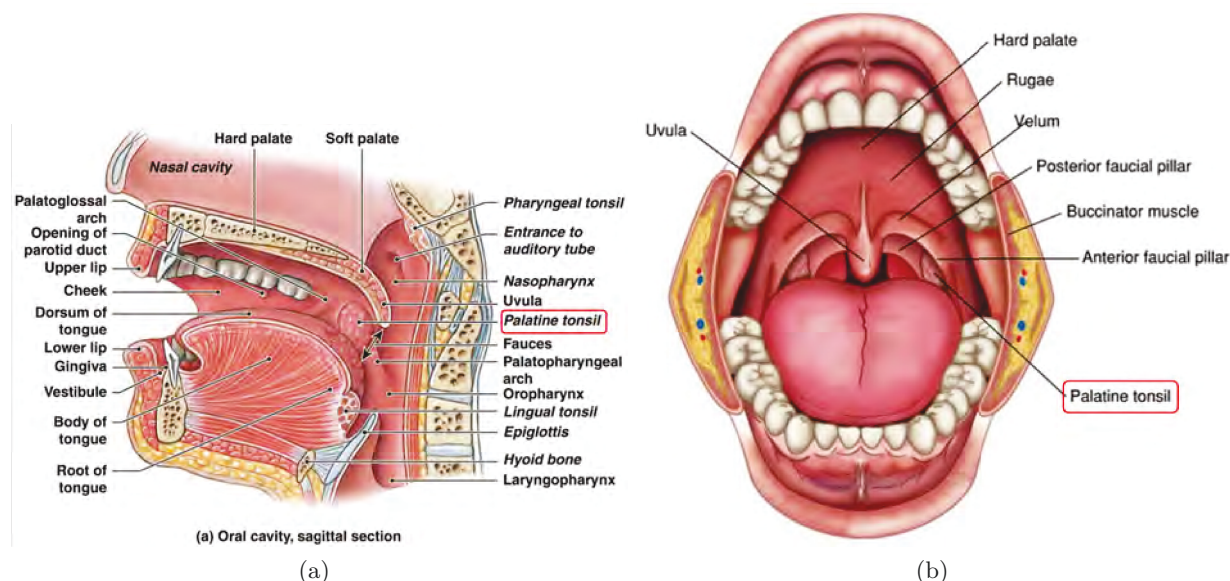


FIGURE 7.1 – Localisation de l'amygdale (palatine tonsil) : (a) coupe sagittale de la cavité bucale et (b) vue de face de la cavité bucale.

Sources : (a) *Human Biology 150 study guide* by Prof. Linzey on www.studyblue.com, (b) classconnection.s3.amazonaws.com/844/png/oralcavity1355937011635.png

linéaire. Idéalement, l'excitation lumineuse serait apportée par des fibres optiques incluses dans la sonde afin de simplifier au maximum le protocole. Cependant, l'épaisseur de tissus biologiques à traverser et la barrière formée par la peau rendent difficile l'apport suffisant d'énergie lumineuse au niveau de la carotide en illuminant le milieu par voie cutanée.

Après discussions avec le Dr André Sérusclat, cardiologue aux HCL, la solution proposée consiste à apporter l'excitation laser par voie buccale en amenant la fibre optique près de l'amygdale, soit à 5 ou 6 cm au fond de la bouche (Figure 7.1). En effet, l'amygdale se situant contre le pilier antérieur de la carotide interne (Figure 7.2), la lumière est ainsi approchée de la zone cible à hauteur de 1 à 2 cm contre 3 ou 4 cm du côté de la peau. De plus, une telle approche permet d'éviter la barrière de la peau au profit de muqueuses présentant un meilleur couplage optique. Enfin, la gêne est limitée pour le patient puisque la transmission de la lumière par la fibre optique s'effectue sans contact avec les tissus.

Une étude de faisabilité sur fantômes est nécessaire dans le but de tester la viabilité d'un tel protocole. Pour cela, un modèle a été élaboré avec différents niveaux de complexité et de réalisme. Ce fantôme spécifique permet dans un premier temps de tester, dans une configuration simple, différents paramètres géométriques tels que la profondeur atteinte, l'énergie lumineuse nécessaire ou la position de la sonde. La capacité du système à détecter des lipides dans de l'eau doit ensuite être évaluée.

A terme, une étape supplémentaire consiste à différencier, à l'aide d'une excitation multispectrale, les lipides du sang en circulation ou de thrombus. La détection de sang sous la plaque ou de caillots peut ensuite être envisagée.

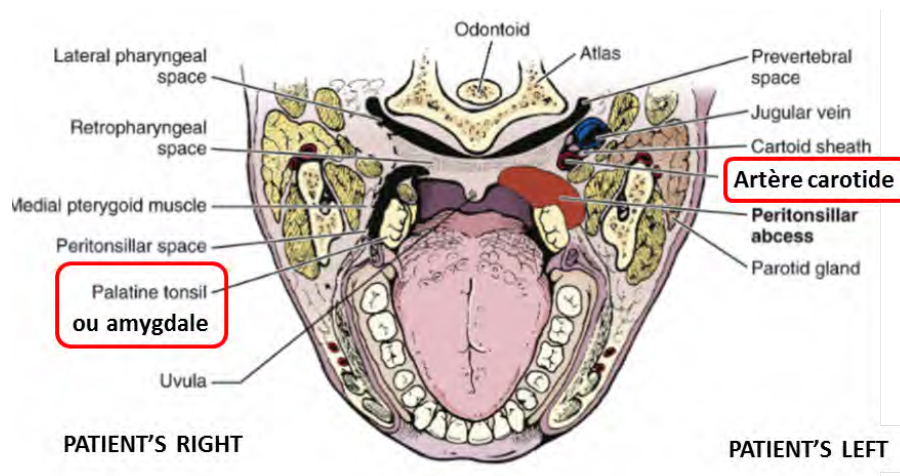


FIGURE 7.2 – Coupe transversale du cou : localisation de l'amygdale par rapport à l'artère carotide. *Source : hqmeded.com*

7.2 Conception d'un fantôme adapté à l'étude

Le fantôme élaboré pour cette étude doit être représentatif des principales propriétés et dimensions anatomiques. Pour simplifier la réalisation du fantôme, nous avons choisi de considérer uniquement trois éléments : la peau et les tissus sous-cutanés, les tissus intermédiaires, et la carotide.

7.2.1 Considérations anatomiques

Dimensions

Les dimensions anatomiques varient de manière assez prononcées d'un individu à l'autre. Les valeurs retenues sont des valeurs moyennes obtenues à partir notamment de l'étude de J. Krejza sur 500 patients dont 61% de femmes. Les résultats de ces études sont regroupées dans la Table 7.1 [Krejza *et al.*, 2006].

Propriétés des tissus à imiter

Comme précisé dans le chapitre 3, les propriétés essentielles à considérer pour la réalisation d'un fantôme réaliste sont la vitesse de propagation des US et les coefficients d'absorption et de diffusion réduits optiques, sachant que ces deux derniers dépendent de la longueur d'onde d'excitation laser. Puisque notre objectif est de visualiser les lipides de la plaque, nous nous plaçons à un maximum d'absorption des lipides, à 1200 nm. Les valeurs typiques de ces paramètres, pour les deux types de tissus biologiques à imiter, sont regroupées Table 7.2.

Élément considéré	Dimension moyenne (mm)	Source
Diamètre extérieur du cou	118,4 ± 11,1 (F) 134,64 ± 11,4 (H)	[Krejza <i>et al.</i> , 2006]
Trachée	16,4 ± 2,4 (F) 19,7 ± 2,2 (H)	[Breatnach <i>et al.</i> , 1984]
Œsophage	20	[Kuo and Urma, 2006]
Carotide interne	4,66 ± 0,78 (F) 5,11 ± 0,87 (H)	[Krejza <i>et al.</i> , 2006, Williams and Nicolaides, 1987]
Distance carotide interne-amygdale	10 à 15	Valeurs basées sur les analyses réalisées durant ce travail en collaboration avec Dr A. Sérusclat, Cardiologue HCL
Profondeur carotide interne	20 à 40	Valeurs basées sur les analyses réalisées durant ce travail en collaboration avec Dr A. Sérusclat, Cardiologue HCL
Épaisseur peau	0,54 ± 0,20 (F) 0,52 ± 0,23 (H)	[Ha <i>et al.</i> , 2005]
Épaisseur tissus sous-cutanés	3,9 à 21,3 (F) 0,9 à 10,4 (H)	[Leahy <i>et al.</i> , 2011]

TABLE 7.1 – Dimensions anatomiques des principaux constituants du cou pour les femmes (F) et les hommes (H).

Couche	Épaisseur (mm)	μ_a (cm^{-1})	μ'_s (cm^{-1})	c ($m.s^{-1}$)
Peau + tissus sous-cutanés	10	0,6	17	1600
Tissus intermédiaires	35	0,8	6-13	1430-1570

TABLE 7.2 – Propriétés des différentes couches à 1200 nm [Agache and Humbert, 2004, Bashkatov *et al.*, 2005, Kharin, 2005, Duck, 1990].

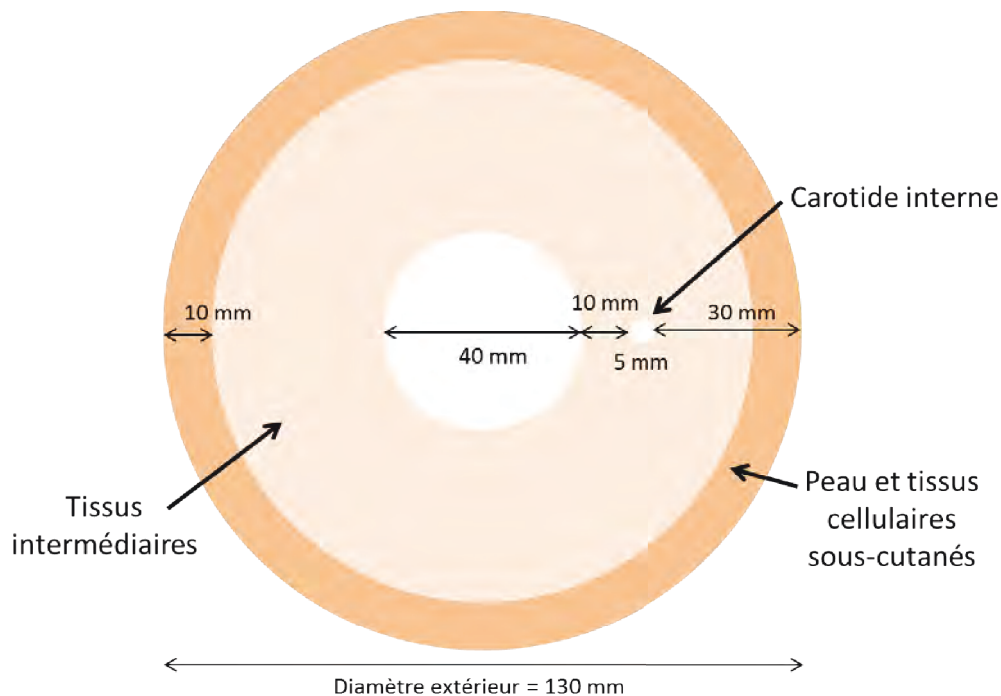


FIGURE 7.3 – Principales dimensions anatomiques : coupe de cou simplifiée, vue du dessus.

7.2.2 Réalisation d'un moule

Dans le but de réaliser ce fantôme aux proportions souhaitées (Figure 7.3), un moule a été imaginé et fabriqué. Le modèle défini est modulable pour permettre la réalisation des deux couches requises avec un protocole différent. Il est composé de 8 pièces présentées Figure 7.4.

Pour plus d'efficacité, le moule a été conçu de manière à représenter deux carotides internes symétriques, de sorte à obtenir deux fantômes hémisphériques utilisables dans des configurations différentes.

L'assemblage de certains éléments (n° 1, 2, 3 et 6) permet de délimiter une couronne sur la périphérie du fantôme, afin de concevoir sa couche externe à savoir la peau et les tissus sous-cutanés (Figure 7.5 (a)). L'échange de la pièce centrale (n° 3) pour les éléments plus fins (n° 4 et 5) permet, en conservant la couche externe du fantôme, de réaliser la partie centrale (Figure 7.5 (b)). Tous les éléments à l'exception des deux tiges (n° 5) présentent la même hauteur par rapport à la base du socle. Le mélange constituant le fantôme, venant recouvrir ces tiges pleines, formera deux puits cylindriques dans le fantôme final. Ces puits joueront le rôle de carotide interne, dans lesquels différents éléments (lipides, eau, sang) pourront être introduits.

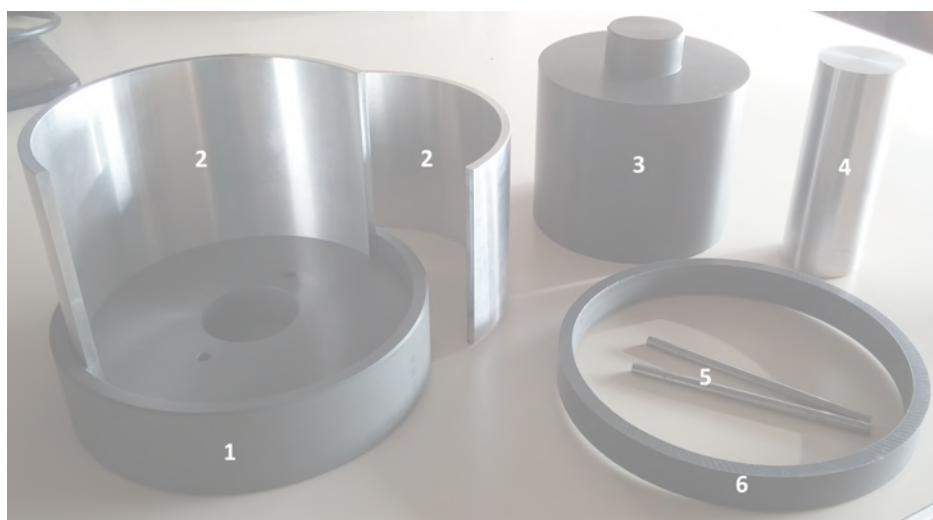


FIGURE 7.4 – Pièces composant le moule élaboré, D désigne le diamètre (externe le cas échéant) et H la hauteur des différents éléments :

(1) Socle permettant le maintien des éléments centraux et de la couronne extérieure, (2) hémisphères composant la couronne extérieure (D=130 mm, H=90 mm), (3) élément central (D=110 mm, H=90 mm), (4) petit élément central (D=40 mm, H=110 mm), (5) tiges (D=5 mm, H=70 mm) et (6) anneau assurant le maintien des deux demi-cylindres.

Couche	Epaisseur (mm)	Matériau principal	Encre de Chine (%)
Peau + tissus sous-cutanés	10	PVA 20% - 7 cycles	0,1
Tissus intermédiaires	35	PVA 10% - 5 cycles	0,13

TABLE 7.3 – Composition du fantôme.

7.2.3 Composition du fantôme

Matériau principal

Le choix du matériau principal s'est porté sur le PVA pour sa résistance lors de la fabrication, du démoulage et sa conservation, ainsi que pour ses propriétés acoustiques. Le nombre de cycles de congélation/décongélation et la concentration du produit permet d'obtenir des propriétés différentes pour les deux zones. La Table 7.3 présente la composition choisie pour les deux couches du fantôme et la Figure 7.6 montre le fantôme obtenu sans ajout d'encre de Chine.

Les vitesses de propagation acoustiques mesurées sont présentées Table 7.4. Les propriétés optiques à 1200 nm et 1064 nm n'ont pu être vérifiées, les spectromètres classiques étant limités en longueur d'onde à 900 nm.

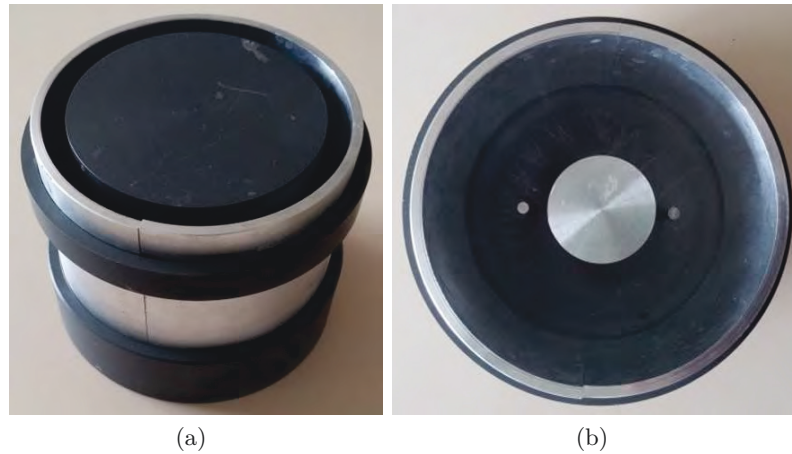


FIGURE 7.5 – Configurations à partir des pièces présentées Figure 7.4 permettant la réalisation des deux parties constituant le fantôme final. (a) Les éléments 1, 2 et 3 sont assemblés afin de créer la couche extérieure, représentant la peau et les tissus sous-cutanés. (b) Une fois les éléments 1, 2, 4 et 5 en place, la couche intermédiaire peut être réalisée. La première partie du fantôme est alors présente, formant une couronne extérieure contre les pièces 2 (non représenté sur la photographie). Les pièces 5, plus courtes que la pièce 4, sont recouvertes par le mélange constituant le fantôme, de sorte à former deux puits dans celui-ci. Dans les deux configurations, la pièce n° 6 permet de maintenir la structure extérieure.

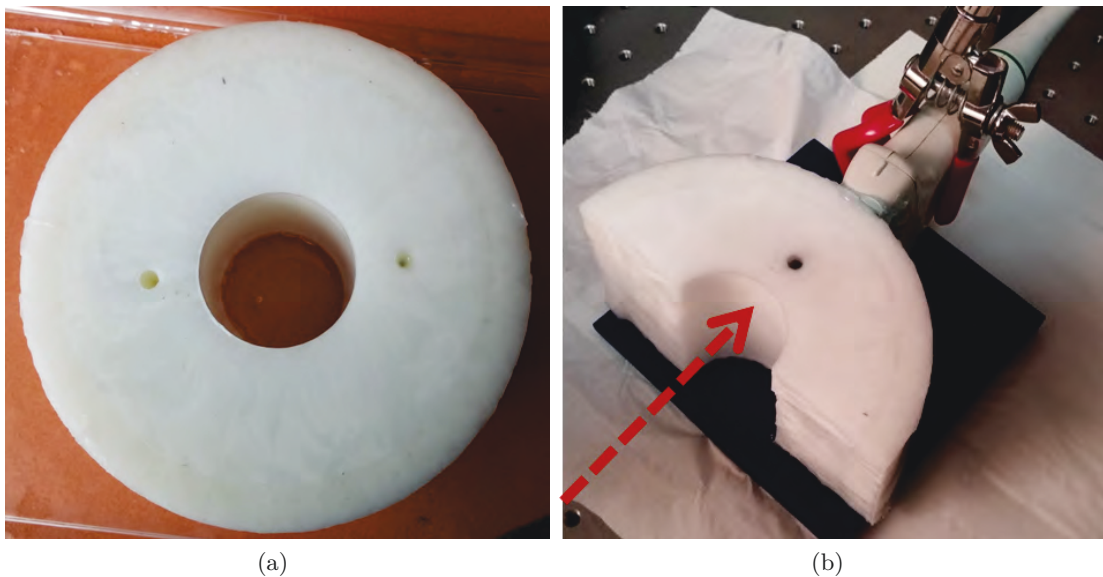


FIGURE 7.6 – (a) Photographie du fantôme sans ajout d'encre de Chine et (b) géométrie d'acquisition sur ce fantôme. La direction du faisceau lumineux est représentée par la flèche.

Couche	$c \text{ (} m.s^{-1} \text{)}$
Peau + tissus sous-cutanés	1550
Tissus intermédiaires	1515

TABLE 7.4 – Vitesses de propagation des différentes couches du fantôme (cf chapitre 3).

Absorbeurs optiques

Différents éléments sont placés dans le puits imitant la carotide interne, de l'eau venant le compléter afin de garantir le couplage acoustique. Pour les premiers tests visant à régler la géométrie de l'expérience, une mine de graphite de 0,5 mm de diamètre sera utilisée. En ce qui concerne l'imitation de la plaque d'athérome, les limitations du matériel (cf section 7.3) ne permettent pas d'imager les lipides à 1200 nm comme le veut le protocole visé. Néanmoins deux solutions alternatives ont été testées à 1064 nm. La première consiste à utiliser un substitut composé d'agar 4% teinté à l'encre de Chine (0,3%) de sorte que son absorption à 1064 nm soit équivalente à celle des lipides à 1200 nm. Différents lipides ont ensuite été testés à 1064 nm, où leur coefficients d'absorption sont plus faibles qu'à 1200 nm, notamment de la graisse animale (graisse de canard).

De l'encre de Chine peut également être utilisée pour modifier l'absorption optique des deux couches du fantôme (cf chapitre 3 et Table 7.3) afin de le rendre plus réaliste.

7.3 Expériences sur fantômes

Les lipides présentent un pic d'absorption autour de 1200 nm, longueur d'onde disponible sur la plateforme mise en place grâce à l'OPO (cf chapitre 2). Cependant, l'énergie lumineuse disponible à cette longueur d'onde est de l'ordre de 5 mJ/impulsion, ce qui ne permet pas d'obtenir un signal PA à l'aide du fantôme élaboré. Les principales interrogations en termes de géométrie, profondeur et énergie nécessaire ont toutefois pu être investiguées dans la présente étude, grâce à l'utilisation de substituts évoqués précédemment.

7.3.1 Configuration de l'expérience

Les premiers tests doivent permettre d'optimiser les réglages, notamment la position du faisceau laser et de la sonde US et le réglage des acquisitions mode B et PA. La Figure 7.7 représente une acquisition mode B du fantôme permettant l'identification des différentes régions et la géométrie d'acquisition. Les différentes zones sont repérables mais le couplage acoustique entre les deux couches est assuré.

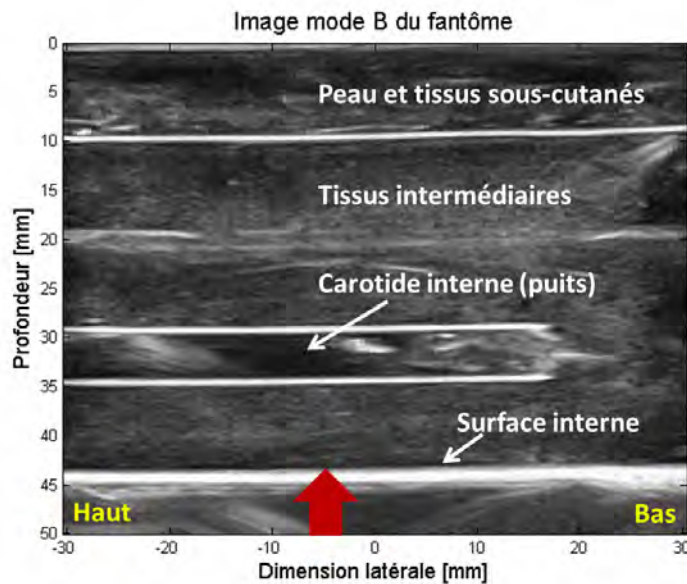


FIGURE 7.7 – Acquisition mode B du fantôme de cou et localisation des différentes régions. La sonde US est placée dans le sens de la carotide (cf Figure 7.6 (b)). La flèche désigne la direction de l’excitation laser.

Profondeur d’investigation

La première étape consiste à évaluer la capacité du système à réaliser une image de notre carotide de substitution en PA. Pour cela un absorbeur fin mais très absorbant est utilisé, à savoir une mine de graphite. La localisation de l’absorbeur et la géométrie d’acquisition sont données par la Figure 7.8 (a).

Une acquisition PA est réalisée à 1064 nm à 10 mJ/impulsion (soit 13 mJ.cm⁻¹). Une image mode B est également réalisée et la Figure 7.8 (b) présente l’image PAUS obtenue par superposition. Ces acquisitions permettent l’optimisation des réglages et du positionnement du faisceau laser et de la sonde US. Celle-ci, placée en transmission et parallèlement au puits, permet d’observer correctement celui-ci. L’excitation laser parvient correctement jusqu’à cette zone et le signal produit est reçu par la sonde. La paroi interne du cou, voie d’entrée du faisceau laser dans le fantôme, est également source de signal. La forte proportion en eau de ce dernier peut expliquer l’apparition d’un signal PA à l’endroit du dépôt maximal d’énergie. Le réglage de la profondeur d’investigation permet de s’affranchir de ce signal parasite.

Différents paramètres ont été validés par cette première expérience, notamment la transmission de l’énergie d’excitation jusqu’à l’emplacement de la carotide, avec une fluence très inférieure à l’EMP cutanée. Cependant, l’absorbeur choisi pour réaliser celle-ci est très favorable. Des éléments plus proches des lipides de la plaque doivent à présent être considérés.

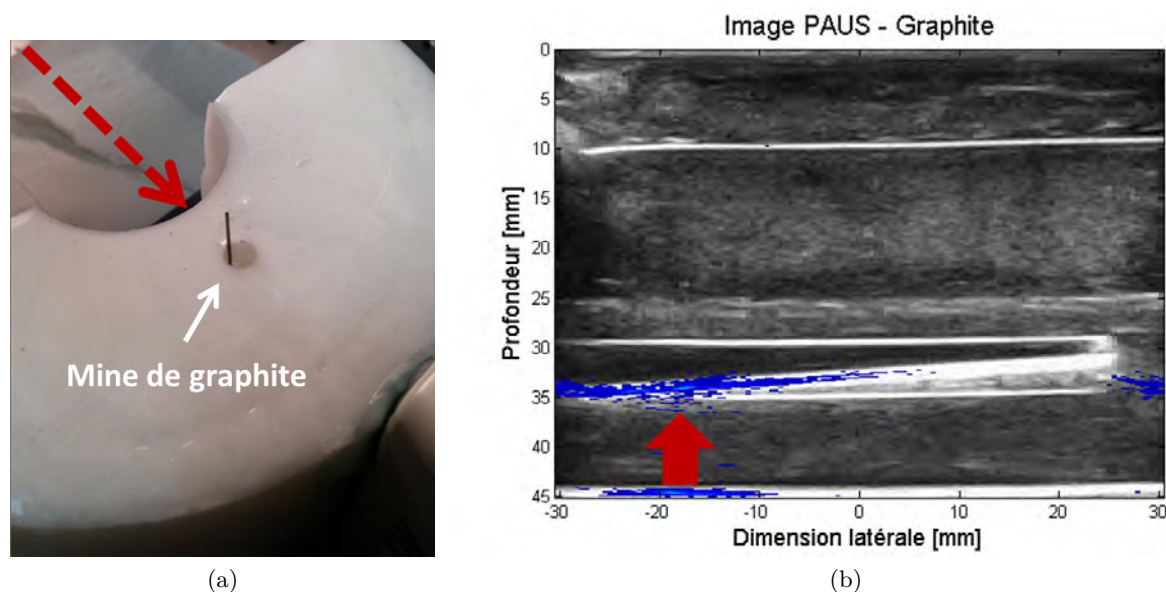


FIGURE 7.8 – (a) Photographie du fantôme et de l'absorbeur utilisé et (b) image PAUS obtenue.

Substituts de lipides

Le substitut des lipides réalisé en agar teinté est ensuite testé. Pour cela, des copeaux d'agar teinté sont placés dans le puits, qui est ensuite complété avec de l'eau. Une acquisition PA est réalisée à 1064 nm à 90 mJ/impulsion (en dessous de l'EMP cutanée) à l'aide de la sonde L14-5W/60 et une image mode B vient compléter cette mesure. Le résultat obtenu est visible Figure 7.9 (a). Une seconde expérience est réalisée en plaçant une bande étroite d'agar teinté dans le puits du côté de l'illumination laser, à la manière d'une plaque. De l'eau vient compléter le tout. Une acquisition PA est réalisée à 1064 nm à 195 mJ/impulsion (au-delà de l'EMP cutanée) à l'aide de la sonde CMUT Vernon 2 et une image mode B est également enregistrée. Le résultat obtenu est visible Figure 7.9 (b). Ces mesures semblent assez favorables au protocole visé, en permettant la détection d'éléments similaires, en absorption, aux lipides à 1200 nm. Toutefois le signal obtenu en dessous de l'EMP cutanée est faible, rendant pour l'instant impossible une telle expérience *in vivo*.

7.3.2 Détection de lipides

Un dernier absorbeur est placé dans la carotide interne de substitution. Il s'agit de graisse animale, à savoir de la graisse de canard, qui a été imagée à 1064 nm avec la sonde CMUT Vernon 2. Pour cela, le puits a été rempli par de la graisse, liquéfiée sous l'exposition au faisceau. Les résultats obtenus, visibles Figure 7.10, ont été réalisés à 195 mJ/impulsion et permettent d'observer les lipides dans la carotide du fantôme de cou. La détection de lipides a ainsi été réalisée selon le protocole envisagé dans le fantôme

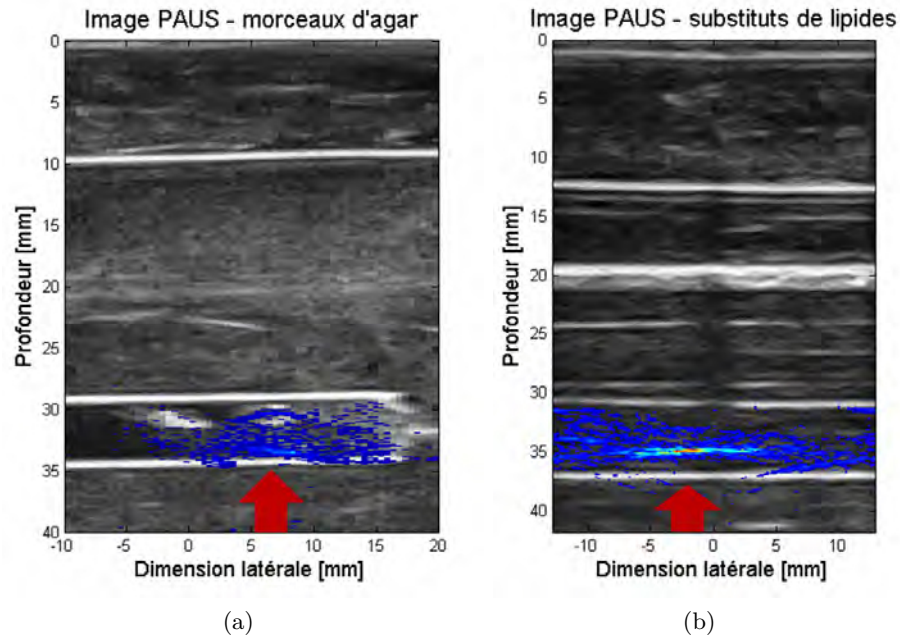


FIGURE 7.9 – Image PAUS du fantôme de cou contenant (a) des copeaux d'agar teinté placés dans la carotide (90 mJ/impulsion) et (b) une fine plaque d'agar teinté placé au niveau de la carotide (195 mJ/impulsion).

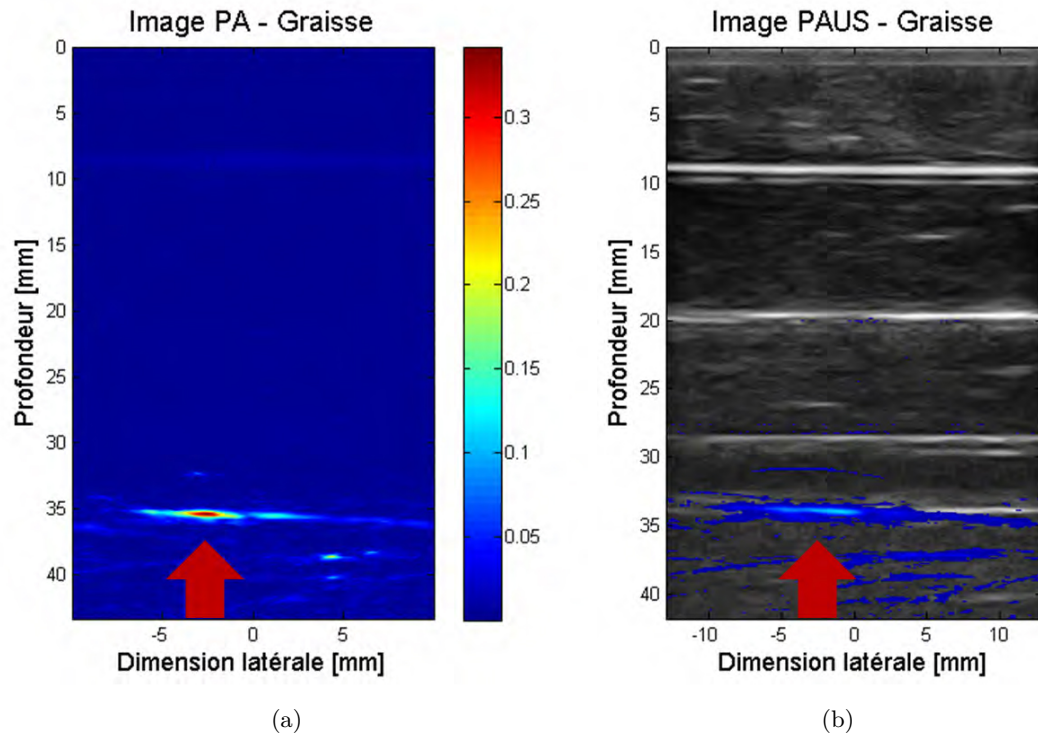


FIGURE 7.10 – Images PA et PAUS du fantôme de cou contenant la graisse de canard au niveau du vaisseau : (a) image PA et (b) image PAUS obtenue par superposition du signal PA à l'acquisition mode B.

de cou mais à une énergie importante. Cependant, l'absorption des lipides étant plus élevée à 1200 nm qu'à 1064 nm, la différence du coefficient d'absorption aux deux longueurs d'onde doit permettre de réduire l'énergie incidente nécessaire.

7.4 Discussion

Un protocole a été imaginé pour le diagnostic de plaques d'athérome vulnérables. Celui-ci consiste à illuminer la carotide interne par voie buccale afin de détecter les lipides de la plaque d'athérome par effet PA, en plaçant une sonde US à l'extérieur du cou et en réalisant la détection par voie cutanée. Dans le but d'étudier la faisabilité d'une telle approche, un fantôme de cou a été conçu, réalisé, puis testé. Différents absorbeurs ont été imagés afin de représenter les lipides de la plaque. Cependant, l'impossibilité d'obtenir une énergie d'excitation suffisante à la longueur d'onde visée, 1200 nm, nous a contraints à utiliser des substituts à 1064 nm. Cette étude montre la possibilité d'observer ces substituts de lipides au sein du fantôme de cou mais à des énergies d'excitation supérieures à l'EMP cutanée. Néanmoins, la plus grande absorption des lipides à 1200 nm doit permettre de réduire l'énergie d'excitation nécessaire.

Par conséquent, si l'étude de faisabilité réalisée ne permet pas de se prononcer entièrement en faveur de cette approche, les résultats obtenus restent prometteurs et l'étude doit être poursuivie à 1200 nm avec un équipement laser plus énergétique à cette longueur d'onde. A titre d'exemple, l'étude sur fantômes réalisée par [Kruizinga *et al.*, 2014] dans une configuration proche requiert 12 mJ.cm^{-2} pour traverser 5 mm d'agar avec silice, grâce à un balayage de la région et une amplification des signaux PA reçus.

Si les lipides parviennent à être détectés dans le fantôme de cou, celui-ci peut ensuite être rendu encore plus réaliste par l'ajout d'encre afin d'augmenter son absorption optique, puis des carotides *ex vivo* seront à considérer. Une étape supplémentaire consisterait à distinguer d'éventuelles hémorragies présentes sous la plaque du sang en circulation, soit par une localisation précise du signal PA reçu, soit par la différence du niveau d'oxygénation.

Conclusion et perspectives

L'imagerie PA est une technique d'imagerie pleine de promesses pour de nombreuses pathologies. Le contraste et la résolution obtenus, ainsi que sa complémentarité avec l'échographie en font un outil de diagnostic intéressant.

Dans le but de développer cette thématique de recherche et de l'amener vers la clinique un système expérimental d'imagerie PA avec excitation multispectrale et échographe clinique a été mis en place. Une nouvelle technologie de sondes US a été investiguée afin d'améliorer les performances de la détection des signaux PA, nécessaire pour de l'imagerie *in vivo*, principalement en termes de sensibilité et de contraste. Le gain sur le CNR est notamment de plus de 10 dB. Cette technique d'imagerie se doit également d'être utilisable en temps-réel afin de présenter un atout certain pour le diagnostic clinique. La possibilité d'une imagerie PAUS quasi-temps-réel a été démontrée sur cette même plateforme.

Si de nombreuses pathologies peuvent bénéficier de l'apport de l'imagerie PA, notre choix s'est porté sur l'athérosclérose, responsable de la plupart des accidents cardiovasculaires aigus. En effet, ces accidents constituent une cause majeure de mortalité dans le monde. Ces événements sont le plus souvent causés par la rupture de plaques d'athérome dites vulnérables, composées majoritairement de lipides. Les approches existantes en imagerie de la plaque d'athérome apportent des informations incomplètes ou bien constituent des examens traumatisants pour le patient. De plus, l'évolution imprévisible de la pathologie crée le besoin d'examens fréquents et peu coûteux. Une approche innovante en imagerie PA a été élaborée dans le cas de l'artère carotidienne. Cette approche consiste à apporter l'excitation laser par voie buccale, au plus près de la carotide interne, tandis que la réception des signaux PA se fait par voie cutanée au moyen d'une sonde linéaire. Ce protocole reste volontairement proche des examens cliniques actuellement réalisés en échographie et échographie Doppler sur la carotide. La source d'excitation optique multispectrale permet l'identification des composants de la plaque d'athérome et ainsi l'évaluation de sa vulnérabilité. L'étude de faisabilité réalisée sur un fantôme reproduisant la géométrie et certaines propriétés du cou a donné un début de réponse quant à la viabilité d'un tel protocole. Si l'approche semble prometteuse, la détection des lipides à leur maximum d'absorption reste cependant à montrer, tout comme la démonstration *in vivo* de cette approche.

Cette thèse a permis de mettre en place les outils nécessaires au développement de la recherche en imagerie PA pour l'amélioration du diagnostic clinique et d'investiguer

plusieurs pistes. Grâce au système mis en place, les premières études sur fantômes ont pu être réalisées, donnant des indications sur la géométrie d'acquisition, la profondeur d'investigation ou bien la qualité des images. Ces travaux préliminaires ont également permis le développement d'outils adaptés pour la reconstruction des images PA et PAUS obtenues ainsi que leur classification dans le cas d'une excitation multispectrale.

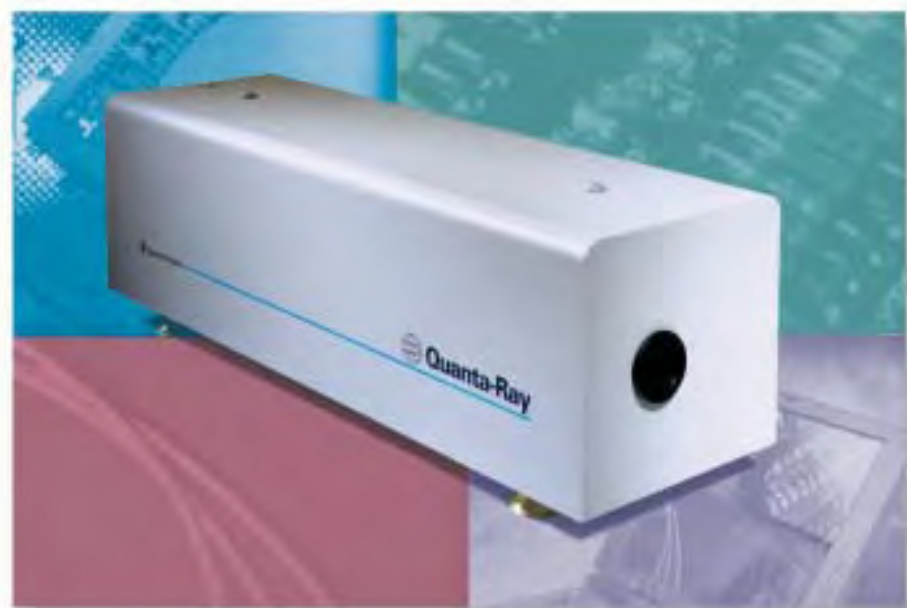
Toutefois, l'imagerie PA est très dépendante du système d'excitation laser utilisé, puisque le choix de la longueur d'onde détermine les éléments ciblés. Un équipement plus spécifique doit être utilisé afin de poursuivre la plupart des pistes investiguées. L'identification de milieux nécessite une excitation laser multispectrale avec une énergie suffisante, en particulier à 1200 nm pour la détection de lipides dans la plaque d'athérome. La piste de l'imagerie temps-réel requiert quant à elle une PRF du laser plus élevée et une reconstruction des signaux réalisée directement sur l'échographe afin de s'affranchir du temps de transfert des données. L'étude de faisabilité concernant la détection de plaques vulnérables doit être poursuivie de manière à se rapprocher de plus en plus de l'imagerie *in vivo*. Pour cela, une carotide *ex vivo* comprenant une plaque d'athérome doit être imagée, dans un premier temps remplie d'eau puis de sang. Une étape supplémentaire consisterait à détecter, en utilisant une excitation multispectrale, d'éventuelles hémorragies présentes dans ou sous la plaque, celles-ci constituant également un facteur de vulnérabilité.

Annexes

Annexe A

Données constructeur du système laser

A.1 Laser Nd:YAG (modèle INDI-20, SpectraPhysics)



INDI Series Nd:YAG Lasers

450 mJ Of 1064 Energy In A Low-Cost, Compact Package.

Quanta-Ray introduces an all-new series of affordable, compact, workhorse Nd:YAG lasers designed for the demands of industrial and scientific applications: the INDI Series from Spectra-Physics.

Featuring top quality components and world-renowned engineering, INDI boasts a smaller footprint and superior mode quality over competing systems, yet costs nothing more.

Flashlamp changes are quick and easy — no need to remove the pump chamber. Operation is simple with optional remote or computer interface. Installation is a breeze. And 40 million shots dramatically reduce operating costs.

Available in IR and harmonic versions with internal dichroics, INDI lasers are ideal for plastic and ceramic components marking, laser cleaning, flat panel display repair, and LIBS.

Call today and put INDI's value to work for you.

The INDI Series Advantage.

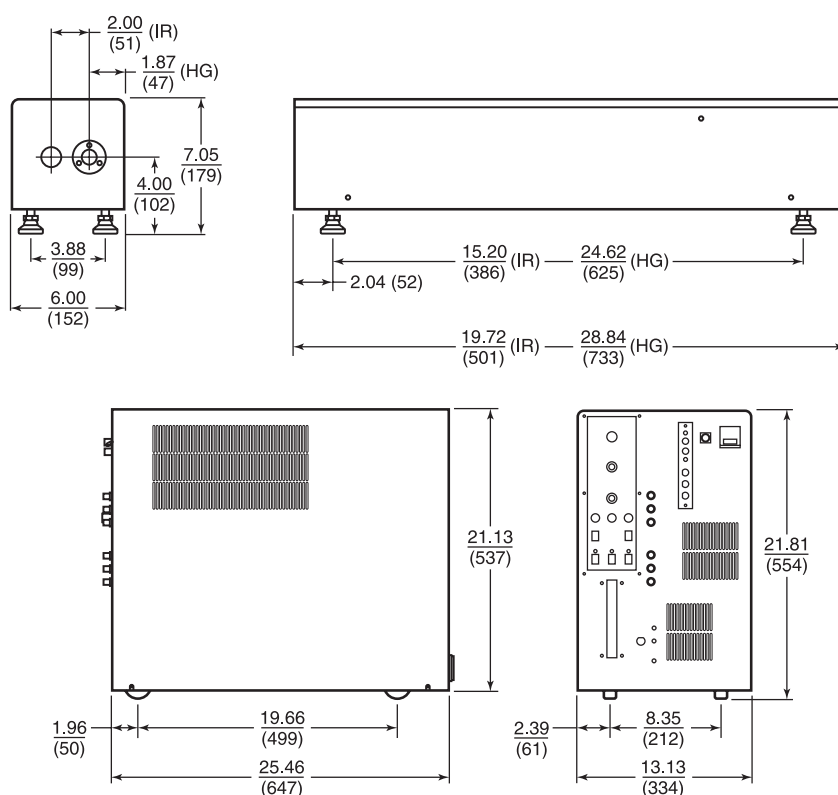
- High and low energy versions.
- 10 and 20 Hz repetition rates.
- Superior mode quality.
- Proven reliability.
- Q-switched and long pulse operation.
- Remote control options.
- Sealed cavity.

 **Spectra-Physics**
The Solid State Laser Company™

INDI Specifications¹

Model	Rep-rate (Hz)	INDI-40			
		10	20		
Energy (mJ)	1064 nm	450	420		
	532 nm	200	160		
	355 nm	100	100		
	266 nm	55	40		
Output Characteristics	Pulse Width (nsec)	5-8	Beam Profile	Near Field Fit (1m)	0.70
	Divergence (mrad)	0.5		Far Field Fit (∞)	0.95
	Beam Diameter (mm)	< 10		Modulation (near field)	0.30
	Beam Pointing (± µrad)	100			
	Timing Jitter (± nsec)	0.5			
	Energy Stability (± %)	2			
	Power Drift (± %)	3			
	Power Requirements	Electrical Service		10/20 Hz: < 12A/ < 16A	
Voltage		190-260 V, Single Phase, 50/60 Hz			
Physical Characteristics	Umbilical Length	3m (10 ft)			
	Remote Cord Length	3m (10 ft)			
	Weight; Laser Head	11 kg (25 lb) (IR) 15 kg (34 lb) (HG)			
	Power Supply	60 kg (132 lb)			

1. Specifications are subject to change without notice. Unless otherwise stated specifications are given for Q-switched operation at 1064 nm.



Spectra-Physics
The Solid State Laser Company™

Dimensions inches (mm)



1335 Terra Bella Avenue
Mountain View, CA 94043
1-800-SPL-LASER (1-800-775-5273)
(650) 961-2550
Fax: (650) 964-3584
e-mail: sales@splasers.com
http://www.spectra-physics.com

Australia: (08) 84 43-8668
Benelux: +31 (40) 265 99 59
China: (010) 62562934
France: +33 (0) 69 18 63 10
Germany: +49 (6151) 708-0
Hong Kong: (02) 523-5688
India: (080) 6651 465

Israel: (03) 635 6650
Italy: (02) 57 46 51
Japan: Tokyo (03) 3794-5511
Osaka: (06) 4390-6770
Netherlands: (040) 2659959
S. Korea: (02) 587-8727
Spain: (91) 3775006

Sweden: (08) 550 10403
Taiwan: (02) 7678890
UK: +44 (14) 42 25 81 00
Other European
Countries: +49 6151 708-219
Other Pacific
Countries: +1 650 966-5628
+1 650 966-5693

© 2002 Spectra-Physics
Printed in the U.S.A. 4/02
000B-0149S

A.2 OPO versaScan (modèle MB 120, SpectraPhysics)

versaScan OPO

VERSATILE NANOSECOND OPO



The versaScan Advantage

- Wide wavelength coverage from 410 nm to 2.55 μm
- Linewidths of 10–450 cm^{-1} with broadband options
- Linewidths of 2–7.5 cm^{-1} with midband options
- UV doubler option for coverage down to 206 nm
- ScanMaster software with intuitive GUI interface
- Low pump fluences for rugged OPO performance
- P-coated crystals for longer BBO lifetimes
- Integrated optional signal/idler separation
- Compatible with Quanta-Ray® INDI, Lab and Pro Nd:YAG lasers

APPLICATIONS

- Materials analysis
- Spectroscopy of spectrally broad features
- Laser-induced fluorescence
- Remote sensing
- LIDAR
- Multiphoton interactions
- Combustion studies
- Medical and biological processes

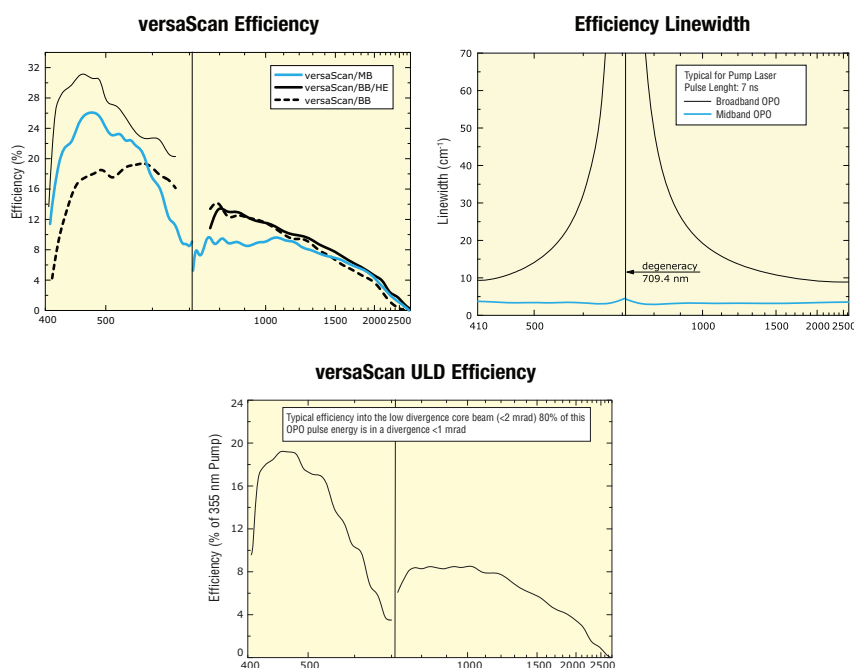
Spectra-Physics
A Newport Corporation Brand

The Spectra-Physics versaScan series are highly configurable nanosecond visible OPOs that offer superior performance in a compact, rugged package.

The versaScan OPO series offers the greatest versatility with a wide range of options including broadband (BB), midband (MB), high energy (HE), and ultra-low divergence (ULD). All are available via a crystal or optics change depending on the configuration. Other options include motor driven automation with ScanMaster software, integrated separation optics to separate signal from idler, and an external lambdaScan wavemeter. Pump energies as high as 500 mJ can be used allowing the OPO to be pumped by the Quanta-Ray® INDI, Lab, and Pro Nd:YAG lasers.

The versaScan OPO series offer the lowest pump thresholds on the market making them the most efficient and robust OPOs available. Lower pump fluences result in longer lifetimes of the internal components, especially the BBO crystal. Also, the BBO crystals are coated with a special “p-coating” – a layer that protects the crystal surface from degradation due to environmental effects. No sealed housing is required, greatly reducing cost and losses from extra optics in the OPO beam path. The simple cavity design requires very little maintenance. Because the versaScan is simple to operate, training at installation is typically sufficient for customers with no laser experience to operate and maintain the versaScan.

versaScan Performance



versaScan OPO

versaScan Broadband Specifications

versaScan Broadband	BB 120	BB 280	BB-HE 120	BB-HE 280	BB-HE 500
Pump Energy	120 mJ	280 mJ ¹	120 mJ	280 mJ	500 mJ
Pulse Energy Max (S)	22 mJ	52 mJ	37 mJ	86 mJ	154 mJ
Pulse Energy Max (S+I)	40 mJ	94 mJ	46 mJ	109 mJ	195 mJ
Linewidth	10–450 cm ⁻¹		10–500 cm ⁻¹		
OPO Pulse Width			0–3 ns < pump		
Repetition Rate ³	0–30 Hz	0–10 Hz	0–100 Hz	0–30 Hz	0–10 Hz
Tuning Range	410–2500 nm		410–2550 nm		
Beam Divergence	3–8 mrad		4–10 mrad		
Beam Diameter	<5.5 mm	<8 mm	<5.5 mm	<8 mm	<11 mm

versaScan Midband Specifications

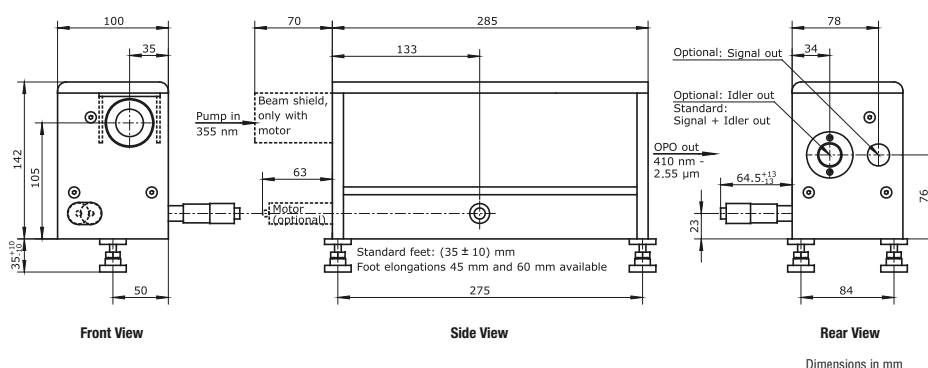
versaScan Midband	MB 120	MB 280	MB 500	MB-ULD 120	MB-ULD 240
Pump Energy	120 mJ	280 mJ	500 mJ	120 mJ	240 mJ
Pulse Energy Max (S)	30 mJ	70 mJ	125 mJ	20 mJ	41 mJ
Pulse Energy Max (S+I)	40 mJ	94 mJ	165 mJ	30 mJ	60 mJ
Linewidth			2–7 cm ⁻¹⁽²⁾		
OPO Pulse Width			0–3 ns < pump		
Repetition Rate ¹	0–100 Hz	0–30 Hz	0–20 Hz	0–50 Hz	0–30 Hz
Tuning Range			412–2550 nm		
Beam Divergence	Horizontal <1 mrad, Vertical 3–8 mrad		<2 mrad		
Beam Diameter	<5.5 mm	<8 mm	<11 mm	<5 mm	<7 mm

1. Up to 30 Hz allowed if pump power does not exceed 3.5 W.

2. 3–6 cm⁻¹ for Spectra-Physics Quanta-Ray pump lasers. 2–4 cm⁻¹ for pump lasers with injection seeding.

3. Energy specifications valid to 10 Hz. At repetition rates above 10 Hz, the OPO performance will change. Contact Spectra-Physics for details.

versaScan Dimensions



A Newport Corporation Brand

3635 Peterson Way, Santa Clara, CA 95054, USA

PHONE: 1-800-775-5273 1-408-980-4300 FAX: 1-408-980-6923 EMAIL: sales@spectra-physics.com

www.newport.com/spectra-physics

PHONE

Belgium +32-(0)0800-11 257
China +86-10-6267-0065
France +33-(0)1-60-91-68-68
Japan +81-3-3794-5511
Taiwan +886 -(0)2-2508-4977

EMAIL

belgium@newport.com
china@newport.com
france@newport.com
spectra-physics@splasers.co.jp
sales@newport.com.tw

PHONE

Irvine, CA, USA +1-800-222-6440
Netherlands +31-(0)30 6592111
United Kingdom +44-1235-432-710
Germany / Austria / Switzerland +49-(0)6151-708-0

EMAIL

sales@newport.com
netherlands@newport.com
uk@newport.com
germany@newport.com

Newport Corporation, Irvine, California and Franklin, Massachusetts; Evry and Beaune-La-Rolande, France and Wuxi, China have all been certified compliant with ISO 9001 by the British Standards Institution. Santa Clara, California is DNV certified.

Newport Corporation, Global Headquarters 1791 Deere Avenue, Irvine, CA 92606, USA
Complete listings for all global office locations are available online at www.newport.com/contact

© 2010 Newport Corporation. All rights reserved. Quanta-Ray, Spectra-Physics, the Spectra-Physics logo and the Newport logo are registered trademarks of Newport Corporation.

PHONE: 1-800-222-6440 1-949-863-3144
EMAIL: sales@newport.com

DS-051007 (10/10)

Bibliographie personnelle

Articles de conférences

[Vallet *et al.*, 2014b] **M. Vallet**, F. Varray, S. Li, B. Montcel, J. Boutet et D. Vray, "Imagerie photoacoustique multispectrale au moyen d'une sonde ultrasonore CMUT : résultats préliminaires", Congrès Français d'Acoustique, Poitiers, France, 2014.

[Vallet *et al.*, 2014a] **M. Vallet**, F. Varray, M. Azizian Kalkhoran, J. Boutet et D. Vray, "Enhancement of photoacoustic imaging quality by using CMUT technology: experimental study", IEEE International Ultrasonics Symposium, Chicago, IL, USA, 2014.

Workshops

M. Vallet, J. Boutet et D. Vray, "Imagerie photoacoustique : plateforme expérimentale et résultats préliminaires", Séminaire : L'imagerie Photo-acoustique en Rhône Alpes , Grenoble, France, janvier 2014.

M. Vallet, F. Varray, B. Montcel, J. Boutet et D. Vray, "Etude expérimentale de fantômes bi-modalités en imagerie photoacoustique multispectrale", Journées Imagerie Optique Non Conventionnelle, Paris, France, mars 2014.

M. Vallet, F. Varray, J. Boutet et D. Vray, "Imagerie photoacoustique de tissus biologiques : application à la détection de plaques vulnérables", Séminaire : L'imagerie Photo-acoustique en Rhône Alpes, Grenoble, France, mai 2015.

F. Varray, **M. Vallet**, J. Boutet et D. Vray, "Imagerie photoacoustique au moyen d'une sonde ultrasonore CMUT : résultats préliminaires", Journée scientifique de la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université Lyon 1, France, juin 2015.

Bibliographie

- [Agache and Humbert, 2004] Agache, P. and Humbert, P. (2004). *Measuring the skin*. Springer.
- [Agatston *et al.*, 1994] Agatston, A., Janowitz, W., Kaplana, G., Gasso, J., Hildner, F., and Jr., M. V. (1994). Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology*, 74(12) :1272–1274.
- [Allen *et al.*, 2012] Allen, T. J., Hall, A., Dhillon, A. P., Owen, J. S., and Beard, P. C. (2012). Spectroscopic photoacoustic imaging of lipid-rich plaques in the human aorta in the 740 to 1400 nm wavelength range. *Journal of Biomedical Optics*, 17(6) :061209.
- [Angelsen, 2000] Angelsen, B. A. J. (2000). *Ultrasound imaging : waves, signals and signal processing*. Emantec, Trondheim, Norway.
- [Azhari, 2010] Azhari, H. (2010). *Appendix A : Typical Acoustic Properties of Tissues*, pages 313–314. John Wiley Sons, Inc.
- [Bashkatov *et al.*, 2005] Bashkatov, A. N., Genina, E. A., Kochubey, V. I., Breatnach, V. V. T., Abbott, G. C., and Fraser, R. G. (2005). Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000nm. *Journal of Physics D : Applied Physics*, 38 :2543–2555.
- [Beard, 2011] Beard, P. (2011). Biomedical photoacoustic imaging. *Interface focus*, 1 :602–631.
- [Bell, 1880] Bell, A. G. (1880). Upon the production and reproduction of sound by light. *American Journal of Science*, 20.
- [Bossy *et al.*, 2006] Bossy, E., Daoudi, K., Boccara, A.-C., Tanter, M., Aubry, J.-F., Montaldo, G., and Fink, M. (2006). Time reversal of photoacoustic waves. *Applied physics letters*, 89 :184108.
- [Boussel *et al.*, 2006] Boussel, L., Herigault, G., de la Vega, A., Nonent, M., Douek, P., and Serfaty, J. (2006). Swallowing, arterial pulsation, and breathing induce motion artifacts in carotid artery mri. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 23(3) :413–415.
- [Boussel *et al.*, 2007] Boussel, L., Serusclat, A., Skilton, M. R., Vincent, F., Bernard, S., Moulin, P., Saloner, D., and Douek, P. (2007). The reliability of high resolution mri in the measurement of early stage carotid wall thickening. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 9 :771–776.
- [Breatnach *et al.*, 1984] Breatnach, E., Abbott, G. C., and Fraser, R. G. (1984). Dimensions of the normal human trachea. *AJR*, 141 :903–906.
- [Cachard *et al.*, 2002] Cachard, C., Basset, O., and Delachartre, P. (2002). Ultrasons, imagerie, échographie médicale. Notes de cours.

- [Carlier *et al.*, 2002] Carlier, S., Korte, C. D., Brusseau, E., Schaar, J., Serruys, P., and der Steen, A. V. (2002). Imaging of atherosclerosis - elastography. *Journal of Cardiovascular Risk*, 9(5) :237–245.
- [CIRS, 2013] CIRS (2013). *General Purpose Ultrasound Phantom - Model 054GS*. Tissue Simulation and Phantom Technology.
- [Cook *et al.*, 2011] Cook, J. R., Bouchard, R. R., and Emelianov, S. Y. (2011). Tissue-mimicking phantoms for photoacoustic and ultrasonic imaging. *Biomedical Optics Express*, 2(11) :3193–3206.
- [Cox, 2010] Cox, B. (2010). Introduction to tissue optics. Lecture notes.
- [Culjat *et al.*, 2010] Culjat, M. O., Goldenberg, D., Tewari, P., and Singh, R. S. (2010). A review of tissue substitutes for ultrasound imaging. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36(6) :861–873.
- [Deng *et al.*, 2011] Deng, Z., Yang, X., Gong, H., and Luo, Q. (2011). Two-dimensional synthetic-aperture focusing technique in photoacoustic microscopy. *Journal of Applied Physics*, 109 :104701.
- [Diarra, 2010] Diarra, B. (2010). Imagerie ultrasonore non-linéaire : mesure de la non-linéarité des tissus. Master’s thesis, INSA de Lyon.
- [Diebold *et al.*, 1991] Diebold, G. T., Sun, T., and Khan, M. I. (1991). Photoacoustic monopole radiation in one, two, three dimensions. *Physical Review Letters*, 67 :3384–3387.
- [Dubois, 2007] Dubois, A. (2007). Imagerie optique des milieux biologiques. Notes de cours.
- [Duck, 1990] Duck, F. A. (1990). *Physical properties of tissue : a comprehensive reference book*. Academic Press, London.
- [Emelianov *et al.*, 2013] Emelianov, S., Wang, B., Karpiouk, A., and Yeager, D. (2013). Catheter for intravascular ultrasound and photoacoustic imaging. US patent. US 20130338498 A1.
- [Ergun *et al.*, 2005] Ergun, A., Huang, Y., Zhuang, X., Oralkan, O., Yarahoglu, G. G., and Khuri-Yakub, B. T. (2005). Capacitive micromachined ultrasonic transducers : fabrication technology. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 55(2) :327–342.
- [Ermilov *et al.*, 2006] Ermilov, S., Conjusteau, A., Mehta, K., Lacewell, R., Henrichs, P., and Oraevsky, A. (2006). 128-channel laser optoacoustic imaging system (lois-128) for breast cancer diagnostics. In *Photons Plus Ultrasound : Imaging and Sensing 2006 : The Seventh Conference on Biomedical Thermoacoustics, Optoacoustics, and Acousto-optics*, volume 6086.
- [Esenaliev *et al.*, 1997] Esenaliev, R. O., Karabutov, A. A., Tittel, F. K., Fornage, B. D., Thomsen, S. L., Stelling, C., and Oraevsky, A. A. (1997). Laser optoacoustic imaging for breast cancer diagnostics : limit of detection and comparison with x-ray and ultrasound imaging. In *Proc. SPIE, Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue : Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II*, volume 2979, pages 71–82.
- [Favazza *et al.*, 2011] Favazza, C., Cornelius, L., and Wang, L. (2011). In vivo functional photoacoustic microscopy of cutaneous microvasculature in human skin. *Journal of Biomedical Optics*, 16 :026004.
- [Fink, 1992] Fink, M. (1992). Time reversal of ultrasonic fields-part 1 : basic principles. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 39(5) :555–566.

- [Finn *et al.*, 2010] Finn, A. V., Nakano, M., Narula, J., Kolodgie, F. D., and Virmani, R. (2010). Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30 :1282–1292.
- [Firbank and Delpy, 1993] Firbank, M. and Delpy, D. T. (1993). A design for a stable and reproducible phantom for use in near infra-red imaging and spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 38 :847–853.
- [Flock *et al.*, 1992] Flock, S. T., Jacques, S. L., Wilson, B. C., Star, W. M., and van Gemert, M. J. (1992). Optical properties of intralipid : A phantom medium for light propagation studies. *Lasers in Surgery and Medicine*, 12 :510–519.
- [Fromageau *et al.*, 2007] Fromageau, J., Gennisson, J.-L., Schmitt, C., Maurice, R., Mongrain, R., and Cloutier, G. (2007). Estimation of polyvinyl alcohol cryogel mechanical properties with four ultrasound elastography methods and comparison with gold standard testings. *IEEE Transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 54(3) :498–509.
- [Funke *et al.*, 2009] Funke, A., Aubry, J.-F., Fink, M., Boccara, A.-C., and Bossy, E. (2009). Photoacoustic guidance of high intensity focused ultrasound with selective optical contrasts and time-reversal. *Applied Physics Letters*, 94 :054102.
- [Galis *et al.*, 1994] Galis, Z. S., Sukhova, G. K., Lark, M. W., and Libby, P. (1994). Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *The Journal of Clinical Investigation*, 94(6) :2493–2503.
- [Ganong, 2005] Ganong, W. (2005). *Physiologie médicale*. De Boeck.
- [Ha *et al.*, 2005] Ha, R. Y., Nojima, K., Jr., W. P. A., and Brown, S. A. (2005). Analysis of facial skin thickness : Defining the relative thickness index. *Plastic Reconstructive Surgery*, 115(6) :1769–1773.
- [Hartleb, 2005] Hartleb, C. (2005). Creation and evaluation of solid optical tissue phantoms for bio-medical optics applications.
- [Hoelen *et al.*, 1998] Hoelen, C. G., de Mul, F. F., Pongers, R., and Decker, A. (1998). Three-dimensional photoacoustic imaging of blood vessels in tissue. *Optics Letters*, 23 :648–650.
- [Jacques, 2013] Jacques, S. L. (2013). Optical properties of biological tissues : a review. *Physics in medicine and biology*, 58 :R37–R61.
- [Jansen *et al.*, 2010] Jansen, K., Springeling, G., Lancée, C., Mastik, F., van der Steen, A. F., and van Soest, G. (2010). An intravascular photoacoustic imaging catheter. In *IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS*, pages 378–381.
- [Jansen *et al.*, 2011] Jansen, K., van der Steen, A. F., van Beusekom, H. M., Oosterhuis, W., and van Soest, G. (2011). Intravascular photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis. *Optics Letters*, pages 597–599.
- [Jansen *et al.*, 2012] Jansen, K., van der Steen, A. F., van Beusekom, H. M., Springeling, G., Wu, M., Mastik, F., and van Soest, G. (2012). Automatic lipid detection in human coronary atherosclerosis using spectroscopic intravascular photoacoustic imaging. In *IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS*, pages 32–35.
- [Jansen *et al.*, 2014] Jansen, K., van Soest, G., and van der Steen, A. (2014). Photoacoustic imaging of human coronary atherosclerosis in two spectral bands. *Photoacoustics*, pages 12–20.

- [Jiao *et al.*, 2010] Jiao, S., Jiang, M., Hu, J., Fawzi, A., Zhou, Q., Shung, K., Puliafito, C., and Zhang, H. (2010). Photoacoustic ophthalmoscopy for in vivo retinal imaging. *Optics Express*, 18 :39673972.
- [Jin *et al.*, 2001] Jin, X., Oralkan, O., Degertekin, F. L., and Khuri-Yakub, B. T. (2001). Characterization of one-dimensional capacitive micromachined ultrasonic immersion transducer array. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 48(3) :750–760.
- [Jürgen Glatz and Ntziachristos, 2011] Jürgen Glatz, Nikolaos C. Deliolanis, A. B. D. R. and Ntziachristos, V. (2011). Blind source unmixing in multi-spectral optoacoustic tomography. *Optics Express*, 19(4) :3175–3184.
- [Kharin, 2005] Kharin, A. (2005). *Towards photoacoustic mammography*. PhD thesis, University of Twente.
- [Kharine *et al.*, 2002] Kharine, A., Manohar, S., Seeton, R., Kolkman, R., Bolt, R., Steenbergen, W., and de Mul, F. (2002). Poly(vinyl alcohol) gels for use as tissue phantoms in photoacoustic mammography. *Physics in Medicine and Biology*, 48 :357–370.
- [Khuri-Yakub and Oralkan, 2011] Khuri-Yakub, B. T. and Oralkan, O. (2011). Capacitive micromachined ultrasonic transducers for medical imaging and therapy. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 21(5) :327–342.
- [Koenig *et al.*, 2013] Koenig, A., Grande, S., Dahel, K., Planat-Chrétien, A., Poher, V., Goujon, C., and Dinten, J.-M. (2013). Diffuse reflectance spectroscopy : a clinical study of tuberculin skin text reading. In *SPIE Biomedical applications of light scattering*.
- [Krejza *et al.*, 2006] Krejza, J., Arkuszewski, M., Kasner, S. E., Weigele, J., Utymowicz, A., Hurst, R. W., Cucchiara, B. L., and Messe, S. R. (2006). Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size. *Stroke*, 37 :1103–1105.
- [Kreuzer, 1971] Kreuzer, L. B. (1971). Ultralow gas concentration infrared absorption spectroscopy. *Journal of Applied Physics*, 42 :29342943.
- [Kronzon and Saric, 2010] Kronzon, I. and Saric, M. (2010). Cholesterol embolization syndrome. *Circulation*, 122 :631–641.
- [Kruger *et al.*, 1995] Kruger, R., Liu, P., and Appledorn, C. (1995). Photoacoustic ultrasound (paus) - reconstruction tomography. *Medical Physics*, 22 :1605–1609.
- [Kruger *et al.*, 2000] Kruger, R., Miller, K., Reynolds, H., Kiser, W., Reinecke, D., and Kruger, G. (2000). Breast cancer in vivo : contrast enhancement with thermoacoustic ct at 434 mhz-feasibility study. *Radiology*, 216 :279283.
- [Kruizinga *et al.*, 2014] Kruizinga, P., van der Steen, A. F. W., de Jong, N., Springeling, G., Robertus, J. L., van der Lugt, A., and van Soest, G. (2014). Photoacoustic imaging of carotid artery atherosclerosis. *Journal of biomedical optics*, 19(11) :110504.
- [Kuo and Urma, 2006] Kuo, B. and Urma, D. (2006). Esophagus - anatomy and development. *GI Motility online*.
- [Laufer *et al.*, 2005] Laufer, J., Elwell, C., Delpy, D., and Beard, P. (2005). In vitro measurements of absolute blood oxygen saturation using pulsed near-infrared photoacoustic spectroscopy : accuracy and resolution. *Physics in Medicine and Biology*, 50 :4409–4428.
- [Laufer *et al.*, 2006] Laufer, J., Elwell, C., Delpy, D., and Beard, P. (2006). Absolute measurements of local chromophore concentrations using pulsed photoacoustic spectroscopy. In *Photons Plus Ultrasound : Imaging and Sensing 2006 : The 7th Conference on Biomedical Thermoacoustics, Optoacoustics, and Acousto-optic*, volume 6086.

- [Leahy *et al.*, 2011] Leahy, S., Toomey, C., McCreesh, K., O'Neill, C., and Jakeman, P. (2011). Ultrasound measurement of subcutaneous adipose tissue thickness accurately predicts total and segmental body fat of young adults. *Ultrasound in medicine and biology*, 38(1) :28–34.
- [Li and Wang, 2009] Li, C. and Wang, L. V. (2009). Photoacoustic tomography and sensing in biomedicine. *Physics in Medicine and Biology*, 54 :59–97.
- [Léoni, 2001] Léoni, J. (2001). *Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athéromatose*. PhD thesis, Université de Franche-Comté - UFR de Pharmacie.
- [Lubbers and Graaff, 1998] Lubbers, J. and Graaff, R. (1998). A simple and accurate formula for the sound velocity in water. *Ultrasound in Medicine Biology*, 24 :1065–1068.
- [Lusis, 2000] Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, 407 :233–241.
- [Modgil and Rivière, 2009] Modgil, D. and Rivière, P. J. L. (2009). Implementation and comparison of reconstruction algorithms for two-dimensional optoacoustic tomography using a linear array. *Journal of Biomedical Optics*, 14(4) :044023.
- [Montaldo *et al.*, 2009] Montaldo, G., Tanter, M., Bercoff, J., Benech, N., and Fink, M. (2009). Coherent plane-wave compounding for very high frame rate ultrasonography and transient elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control*, 56(3) :489–506.
- [Moros, 2012] Moros, E. G. (2012). *Physics of Thermal Therapy : Fundamentals and Clinical Applications*. CRC Press.
- [Morse and Ingard, 1987] Morse, P. M. and Ingard, K. U. (1987). *Theoretical Acoustics*. Princeton University Press.
- [Nagavi *et al.*, 2003] Nagavi, M., Libby, P., Falk, E., Casscells, S. W., Litovsky, S., Rumberger, J., Badimon, J. J., Stefanadis, C., Moreno, P., Pasterkamp, G., Fayad, Z., Stone, P. H., Waxman, S., Raggi, P., Madjid, M., Zarrabi, A., Burke, A., Yuan, C., Fitzgerald, P. J., Siscovick, D. S., de Korte, C. L., Aikawa, M., Airaksinen, K. J., Assman, G., Becker, C. R., Chesebro, J. H., Farb, A., Galis, Z. S., Jackson, C., Jang, I., Koenig, W., Lodder, R. A., March, K., Demirovic, J., Navab, M., Priori, S. G., Rekhater, M. D., Bahr, R., Grundy, S. M., Mehran, R., Colombo, A., Boerwinkle, E., Ballantyne, C., Insull, W., Schwartz, R. S., Vogel, R., Serruys, P. W., Hansson, G. K., Faxon, D. P., Kaul, S., Drexler, H., Greenland, P., Muller, J. E., Virmani, R., Ridker, P. M., Zipes, D. P., Shah, P. K., and Willerson, J. T. (2003). From vulnerable plaque to vulnerable patient : A call for new definitions and risk assessment strategies : Part 1. *Circulation*, 108 :1664–1672.
- [Niederhauser *et al.*, 2005] Niederhauser, J., Jaeger, M., Lemor, R., Weber, P., and Frenz, M. (2005). Combined ultrasound and optoacoustic system for real-time high-contrast vascular imaging in vivo. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24 :436440.
- [Ninni *et al.*, 2010] Ninni, P. D., Martelli, F., and Zaccanti, G. (2010). The use of india ink in tissue-simulating phantoms. *Optics Express*, 18(26) :26855–26865.
- [OMS, 2014] OMS (2014). World health statistics 2014.
- [Oppenheim *et al.*, 2008] Oppenheim, C., Touzé, E., Leclerc, X., Schmitt, E., Bonneville, F., Vandermarcq, P., Gerardin, E., Toussaint, J., Mas, J., and Méder, J. (2008). High resolution mri of carotid atherosclerosis : looking beyond the arterial lumen. *Journal de Radiologie*, 89(3-C1) :293–301.

- [Oraevsky *et al.*, 1999] Oraevsky, A. A., Andreev, V. A., Karabutor, A. A., Fleming, K. R. D., Gatalica, Z., Singh, H., and Esenalier, R. O. (1999). Laser optoacoustic imaging of the breast : detection of cancer angiogenesis. In *Proc. SPIE, Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue : Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II*, volume 3597, pages 352–363.
- [Paltauf *et al.*, 2007] Paltauf, G., Nuster, R., Haltmeier, M., and Burgholzer, P. (2007). Photoacoustic tomography using a mach-zehnder interferometer as an acoustic line detector. *Applied Optics*, 46(16) :3352–3358.
- [Petschke and Rivière, 2013] Petschke, A. and Rivière, P. J. L. (2013). Comparison of photoacoustic image reconstruction algorithms using the channelized hotelling observer. *Journal of Biomedical Optics*, 18(2) :026009.
- [Piras *et al.*, 2010] Piras, D., Steenbergen, W., van Leeuwen, T., and Manohar, S. (2010). Photoacoustic imaging of the breast using the twente photoacoustic mammoscope : present status and future perspectives. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 16 :730739.
- [Prahl, 1999] Prahl, S. (1999). [http ://omlc.org/spectra/hemoglobin/](http://omlc.org/spectra/hemoglobin/).
- [Razansky *et al.*, 2012] Razansky, D., Harlaar, N. J., Hillebrands, J. L., Taruttis, A., Herzog, E., Zeebregts, C., van Dam, G. M., and Ntziachristos, V. (2012). Multispectral optoacoustic tomography of matrix metalloproteinase activity in vulnerable human carotid plaques. *Molecular imaging and biology*, 14 :277–285.
- [Razansky *et al.*, 2007] Razansky, D., Vinegoni, C., and Ntziachristos, V. (2007). Multispectral photoacoustic imaging of fluorochromes in small animals. *Optics Letters*, 32(19) :2891–2893.
- [Rosencwaig and Gersho, 1976] Rosencwaig, A. and Gersho, A. (1976). Theory of the photoacoustic effect with solids. *Journal of Applied Physics*, 47 :64–69.
- [Rosenthal *et al.*, 2010] Rosenthal, A., Razansky, D., and Ntziachristos, V. (2010). Fast semi-analytical model-based acoustic inversion for quantitative optoacoustic tomography. *IEEE Transactions on medical imaging*, 29(6) :1275–1285.
- [Royston *et al.*, 1996] Royston, D. D., Poston, R. S., and Prahl, S. A. (1996). Optical properties of scattering and absorbing materials used in the development of optical phantoms at 1064 nm. *Journal of Biomedical Optics*, 1(1) :110–116.
- [Savoia *et al.*, 2012] Savoia, A. S., Caliano, G., and Pappalardo, M. (2012). A cmut probe for medical ultrasonography : from microfabrication to system integration. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 59(6) :1127–1138.
- [Sethuraman *et al.*, 2007] Sethuraman, S., Aglyamov, S. R., Amirian, J. H., Smalling, R. W., and Emelianov, S. (2007). Intravascular photoacoustic imaging using an ivus imaging catheter. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 54(5).
- [Sheth and Strauss, 2004] Sheth, T. and Strauss, B. (2004). Anticipation des syndromes coronariens aigus : identification des plaques vulnérables chez les patients vulnérables. *Cardiologie Conférences scientifiques*, 9(5).
- [Silverman *et al.*, 2010] Silverman, R., Kong, F., Chen, Y., Lloyd, H., Kim, H., Cannata, J., Shung, K., and Coleman, D. (2010). High-resolution photoacoustic imaging of ocular tissues. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 36 :733742.

- [Skilton *et al.*, 2011] Skilton, M. R., Boussel, L., Bonnet, F., Bernard, S., Douek, P., Moulin, P., and Sérusclat, A. (2011). Carotid intima-media and adventitial thickening : comparison of new and established ultrasound and magnetic resonance imaging techniques. *Atherosclerosis*, 215 :405–410.
- [Staveren *et al.*, 1991] Staveren, H. J., Moes, C. J. M., van Marle, J., and Prahl, S. A. (1991). Light scattering in intralipid-10400-1100 nm. *Applied Optics*, 30(31) :4507–4514.
- [Sun and Gerstman, 1999] Sun, J. M. and Gerstman, B. S. (1999). Photoacoustic generation for a spherical absorber with impedance mismatch with the surrounding media. *Physical Review E*, 59(5) :5772–5789.
- [Szabo, 1978] Szabo, T. L. (1978). Generalized fourier transform diffraction theory for parabolically anisotropic media. *Journal of the Acoustical Society of America*, 63(1) :28–34.
- [Torrent and Barron, 2008] Torrent, J. and Barron, V. (2008). *Diffuse Reflectance Spectroscopy*, chapter 13, pages 367–385. Soil Science Society of America.
- [Tortoli *et al.*, 2009] Tortoli, P., Bassi, L., Boni, E., Dallai, A., Guidi, F., and Ricci, S. (2009). Ula-op : an advanced open platform for ultrasound research. *IEEE Transactions on ultrasonics, ferroelectrics and frequency control*, 56(10) :2207–2216.
- [Treeby and Cox, 2010] Treeby, B. E. and Cox, B. T. (2010). k-wave : Matlab toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields. *Journal of Biomedical Optics*, 15(2) :021314.
- [Vaithilingam *et al.*, 2009] Vaithilingam, S., Ma, T.-J., Furukawa, Y., Wygant, I. O., Zhuang, X., de la Zerda, A., Oralkan, O., Kamaya, A., Gambhir, S. S., Jr., R. B. J., and Khuri-Yakub, B. T. (2009). Three-dimensional photoacoustic imaging using a two-dimensional cmut array. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 56(11) :2411–2419.
- [Vaithilingam *et al.*, 2006] Vaithilingam, S., Wygant, I. O., Kuo, P. S., Zhuang, X., Oralkan, O., Olcott, P. D., and Khuri-Yakub, B. T. (2006). Capacitive micromachined ultrasonic transducers (cmuts) for photoacoustic imaging. In *Photons Plus Ultrasound : Imaging and Sensing 2006 : The 7th Conference on Biomedical Thermoacoustics, Optoacoustics and Acousto-optics*, volume 6089.
- [Vallet *et al.*, 2014a] Vallet, M., Varray, F., Kalkhoran, M. A., Boutet, J., and Vray, D. (2014a). Enhancement of photoacoustic imaging quality by using cmut technology : experimental study. In *IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS*, pages 1296–1299.
- [Vallet *et al.*, 2014b] Vallet, M., Varray, F., Li, S., Montcel, B., Boutet, J., and Vray, D. (2014b). Imagerie photoacoustique multispectrale au moyen d’une sonde ultrasonore cmut : résultats préliminaires. In *Congrès Français d’Acoustique, CFA*.
- [Vray *et al.*, 2014] Vray, D., Brusseau, E., Detti, V., Varray, F., Basarab, A., Beuf, O., Basset, O., Cachard, C., Liebgott, H., and Delachartre, P. (2014). *Imagerie Médicale Ultrasonore*. Hermes-Lavoisier, Paris.
- [Wang *et al.*, 2012] Wang, B., Karpouk, A., Yeager, D., Amirian, J., Litovsky, S., Smalting, R., and Emelianov, S. (2012). In vivo intravascular ultrasound-guided photoacoustic imaging of lipid in plaques using an animal model of atherosclerosis. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 38(12) :2098–2103.

- [Wang *et al.*, 2009a] Wang, B., Su, J., Amirian, J., Litovsky, S. H., Smalling, R., and Emelianov, S. (2009a). On the possibility to detect lipid in atherosclerotic plaques using intravascular photoacoustic imaging. In *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC*, pages 4767–4770.
- [Wang *et al.*, 2010] Wang, B., Su, J. L., Amirian, J., Litovsky, S. H., Smalling, R., and Emelianov, S. (2010). Detection of lipid in atherosclerotic vessels using ultrasound-guided spectroscopic intravascular photoacoustic imaging. *Optics Express*, 18 :4889–4897.
- [Wang *et al.*, 2009b] Wang, B., Yantsen, E., Larson, T., Karpouk, A. B., Sethuraman, S., Su, J. L., Sokolov, K., and Emelianov, S. (2009b). Plasmonic intravascular photoacoustic imaging for detection of macrophages in atherosclerotic plaques. *Nano Letters*, 9(6) :2212–2217.
- [Wang *et al.*, 2007] Wang, B., Yantsen, E., Larson, T., Sethuraman, S., Sokolov, K., and Emelianov, S. (2007). Intravascular photoacoustic imaging with gold nanoparticles. In *IEEE International Ultrasonics Symposium, IUS*, pages 848–851.
- [Wang, 2008] Wang, L. (2008). Prospects of photoacoustic tomography. *Medical Physics*, 35(12) :5758–5767.
- [Wang and Hu, 2012] Wang, L. and Hu, S. (2012). Photoacoustic tomography : in vivo imaging from organelles to organs. *Science*, 335 :1458–1462.
- [Wang *et al.*, 2003] Wang, X., Pang, Y., Xu, G., Xie, X., Stoica, G., and Wang, L. V. (2003). Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain. *Nature Biotechnology*, 21(7) :803–806.
- [Wei *et al.*, 2015] Wei, C.-W., Nguyen, T.-M., Xia, J., Arnal, B., Wong, E. Y., Pelivanov, I. M., and O'Donnell, M. (2015). Real-time integrated photoacoustic and ultrasound (paus) imaging system to guide interventional procedures : ex vivo study. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, 62(2) :319–328.
- [Wells, 1977] Wells, P. (1977). *Biomedical acoustics*. Academic Press.
- [Welvaert and Rosseel, 2013] Welvaert, M. and Rosseel, Y. (2013). On the definition of signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio for fmri data. *PLOS ONE*, 8(11) :e77089.
- [Williams and Nicolaides, 1987] Williams, M. A. and Nicolaides, A. N. (1987). Predicting the normal dimensions of the internal and external carotid arteries from the diameter of the common carotid. *European Journal of Vascular Surgery*, 1 :91–96.
- [Winkler *et al.*, 2013] Winkler, A., Maslov, K., and Wang, L. (2013). Noise-equivalent sensitivity of photoacoustics. *Journal of Biomedical Optics*, 18(9) :097003.
- [Wong *et al.*, 1994] Wong, N., Kouwabunpatb, D., Vo, A., Detrano, R., Eisenberg, H., Goel, M., and Tobis, J. (1994). Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women : Relation to age and risk factors. *American Heart Journal*, 127(2) :422–430.
- [Xu and Wang, 2006] Xu, M. and Wang, L. V. (2006). Photoacoustic imaging in biomedicine. *Review of scientific instruments*, 77 :041101.
- [Xu and Wang, 2009] Xu, M. and Wang, L. V. (2009). Analysis of spatial resolution in photoacoustic tomography. In *Photoacoustic imaging and spectroscopy*, pages 47–60. CRC Press.
- [Xu and Wang, 2004] Xu, Y. and Wang, L.-H. (2004). Time reversal and its application to tomography with diffracting sources. *Physical Review Letters*, 92(3) :033902.

- [Yeager *et al.*, 2012] Yeager, D., Karpouk, A., Wang, B., Amirian, J., Sokolov, K., Smaling, R., and Emelianov, S. (2012). Intravascular photoacoustic imaging of exogenously labeled atherosclerotic plaques through luminal blood. *Journal of Biomedical Optics*, 17 :106016.
- [Zahnd, 2012] Zahnd, G. (2012). *Estimation du mouvement bi-dimensionnel de la paroi artérielle en imagerie ultrasonore par une approche conjointe de segmentation et de speckle tracking*. PhD thesis, INSA de Lyon.
- [Zell *et al.*, 2007] Zell, K., Sperl, J. I., Vogel, M. W., Niessner, R., and Haisch, C. (2007). Acoustical properties of selected tissue phantom materials for ultrasound imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 52 :N475–N484.
- [Zemp *et al.*, 2008] Zemp, R., Song, L., Bitton, R., Shung, K., and Wang, L. (2008). Real-time photoacoustic microscopy in vivo with a 30-mhz ultrasound array transducer. *Optics Express*, 16(11) :7915–7928.
- [Zhang *et al.*, 2008] Zhang, E., Laufer, J., and Beard, P. (2008). Backward-mode multi-wavelength photoacoustic scanner using a planar fabryperot polymer film ultrasound sensor for high-resolution three-dimensional imaging of biological tissues. *Applied Optics*, 47(4) :561–577.

FOLIO ADMINISTRATIF

THÈSE SOUTENUE DEVANT L'INSTITUT NATIONAL
DES SCIENCES APPLIQUÉES DE LYON

NOM : VALLET
(avec précision du nom de jeune fille, le cas échéant)

DATE de SOUTENANCE : 30 septembre 2015

Prénoms : Maëva

TITRE : Développement d'un système d'imagerie photoacoustique : validation sur fantômes et application à l'athérosclérose

NATURE : Doctorat

Numéro d'ordre :

Ecole doctorale : MEGA

Spécialité : Acoustique

RESUME :

L'imagerie photoacoustique est une nouvelle modalité d'imagerie couplant imagerie optique et échographie. Non invasive, elle permet d'imager des absorbeurs optiques à quelques centimètres de profondeur et avec la résolution de l'échographie. La réception des signaux photoacoustiques se faisant à l'aide d'un échographe clinique, cette modalité hybride vient compléter idéalement l'imagerie ultrasonore en apportant des informations fonctionnelles aux informations structurales de l'échographie. Ces atouts en font une technique d'imagerie très prometteuse pour la clinique, notamment comme outil de diagnostic précoce. Ce travail de thèse a pour objectif principal la mise en place des outils nécessaires au développement de cette thématique de recherche d'un point de vue expérimental, à des fins cliniques. En particulier, l'apport de l'imagerie photoacoustique pour le diagnostic de plaques d'athérome vulnérables est investigué sur fantômes, grâce à un protocole original. Pour cela un système d'imagerie photoacoustique a été développé et caractérisé à l'aide de fantômes bimodalités élaborés spécifiquement pour les différentes études présentées. Gardant à l'esprit le transfert de cette technique en clinique, un échographe clinique est utilisé et différentes spécificités du banc nécessaires à de l'imagerie *in vivo* et du diagnostic médical ont été investigués. Cela implique une amélioration des performances de détection du signal photoacoustique, notamment en termes de sensibilité et de contraste. Pour cela, une nouvelle technologie de sondes ultrasonores est évaluée la comparant aux sondes actuellement utilisées. De plus, une excitation multispectrale permet l'identification de différents éléments présents dans les tissus.

L'aspect temps réel de l'échographie fait de cette modalité une des plus utilisées pour le diagnostic clinique. Par conséquent, une imagerie photoacoustique voire bimodale en temps réel présente un réel atout pour son transfert clinique. Cette possibilité est investiguée sur le système mis en place au cours de la thèse grâce à un échographe de recherche et une étude sur fantômes.

Enfin, une autre contribution de ce travail concerne l'apport de l'imagerie photoacoustique à la caractérisation de la vulnérabilité de la plaque d'athérome. Cette indication de vulnérabilité est obtenue en déterminant la composition de la plaque et en particulier en termes de lipides. L'imagerie photoacoustique, couplée à l'échographie, peut permettre cette identification. Pour étudier cette possibilité, nous nous sommes intéressés à l'artère carotide pour son accessibilité et la place qu'elle occupe dans le diagnostic de la plaque d'athérome en échographie et échographie Doppler. Un protocole original a été élaboré afin d'apporter l'excitation optique au plus près de la carotide. Il consiste à apporter l'illumination par voie buccale, tandis que la réception des signaux est réalisée par voie cutanée à l'aide d'une sonde linéaire.

La faisabilité de cette approche est investiguée sur un fantôme conçu spécifiquement pour cette étude et les résultats préliminaires sont présentés.

MOTS-CLÉS : Imagerie photoacoustique, fantômes bimodalités, CMUT, athérosclérose, artère carotide

Laboratoire (s) de recherche : CREATIS

Directeur de thèse : Didier VRAY

Composition du jury :

Anabela DA SILVA (Rapporteur), Walter BLONDEL (Rapporteur), Marc LETHIECQ (Examinateur), Jean-Marc DINTEN (Invité), Jérôme BOUTET (Co-directeur de thèse), François VARRAY (Co-encadrant), Didier VRAY (Directeur de thèse)